

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE FARMÁCIA



**PRODUÇÃO DE GRANULADOS EM LEITO
FLUIDIZADO DE ACORDO COM UMA
CONCEPÇÃO EXPERIMENTAL**

Vítor Hugo Ramos Dias

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO
CURSO DE MESTRADO EM FARMACOTECNIA AVANÇADA**

ORIENTADOR PROF. DOUTOR JOÃO F. PINTO

LISBOA, 2007

Agradecimentos

Aos geradores desta fugaz existência, os meus pais.

À Cristina, parceira de aventuras e desventuras, pela paciência e compreensão pelo tempo que não lhe dediquei, assim como pela sua colaboração activa nas noites envolvidas neste projecto.

Ao Francisco e ao Tomás, pelos horas em que não brincámos juntos.

Aos Laboratórios Delta, nas pessoas do Senhores Dr. António Cavaco e Rui Santos, pelo apoio, incentivo e financiamento na participação deste curso, bem como pelo contributo em materiais e utilização dos recursos do laboratório de Controlo de Qualidade.

Às colegas dos Laboratórios Delta, Dra. Maria dos Anjos Basto, Dra. Ana Luísa Palos, Dra. Ana Baptista e Eng. Marta Monteiro, cada qual do seu modo, pela colaboração na concretização deste projecto.

À Directora Técnica dos Laboratórios Delta, Dra. Ana Maria Amaral, que sempre me apoiou e incentivou para a conclusão deste trabalho, com grande persistência, nunca colocando entraves sempre que foi necessária a minha ausência.

À Glatt GmbH, Alemanha, na pessoa do Senhor Klaus Eichler, pela colaboração e disponibilidade de utilização do equipamento GPCG3 nas suas instalações em Binzen.

Ao meu orientador Professor Doutor João F. Pinto, pela excelente oportunidade que me foi conferida através da partilha dos seus conhecimentos, bem como pela sua compreensão, persistência e inesgotável paciência nesta longa cruzada.

Amadora, 14 de Maio de 2007

RESUMO

A produção de grânulos recorrendo à granulação a húmido em equipamento de leito fluidizado foi realizada seguindo a concepção experimental com um centro de gravidade. Os factores estudados incluíram a solubilidade da substância activa, o tipo de polivinilpirrolidona, a composição do líquido de granulação, o débito de adição do líquido de granulação, a pressão de atomização no bico de aspersão do líquido de granulação, a temperatura de entrada do ar de fluidização e o caudal de ar fluidizado. As propriedades dos grânulos consideradas foram o rendimento do processo, a percentagem de grânulos maiores do que 2000µm, o doseamento da substância activa, o tamanho mediano dos grânulos, a interquartilha do tamanho dos grânulos, as densidades (real, aparente areada e aparente batida), o índice de Carr, o escoamento e a friabilidade. A parte experimental realizou-se em dois equipamentos de leito fluidizado da marca Glatt, Uniglatt e GPCG3. Verificou-se que o aumento de escala originou um maior rendimento do processo, uma diminuição da percentagem de partículas de tamanho superior a 2000µm, uma heterogeneidade na distribuição da substância activa, granulados com tamanho mediano de partículas inferior, índices de Carr superiores, melhores características de escoamento e mais friáveis. Da análise estatística aplicada aos resultados dos granulados produzidos no equipamento Uniglatt, a análise canónica identificou a solubilidade da substância activa e a pressão de atomização no bico de aspersão do líquido de granulação como os parâmetros de maior relevância para a qualidade dos granulados produzidos. A composição do líquido de granulação e o tipo de polivinilpirrolidona apresentaram uma menor relevância. Quanto às propriedades dos grânulos, o rendimento do processo e as densidades foram as que melhor descreveram a qualidade dos granulados produzidos. Da análise de componentes principais concluiu-se que apenas quatro factores dos sete considerados na concepção experimental se revelaram importantes. Da análise de “clusters” resultou a formação de dois “clusters” principais, sendo o primeiro identificado pelo rendimento do processo, o doseamento da substância activa, o escoamento e a friabilidade, enquanto que o segundo foi melhor identificado pelo tamanho mediano dos grânulos.

Palavras-chave: granulação, leito fluidizado, centro de gravidade, transposição de escala

ABSTRACT:

The production of granules by wet granulation in a fluidized bed was assessed according to a center of gravity design. The factors studied included the solubility of a model drug, different grades of polyvinylpyrrolidone (PVP), the polarity and the rate of administration of the granulation solution, the atomizing air pressure, the inlet air pressure and rate. The properties of the granules considered were the yield, the assay of the drug, the size, the densities (true, bulk and tapped), the friability, the flowability and one compressibility index. The experimental work was performed in two different types of equipments, Uniglatt and Glatt GPCG3. The larger scale has shown higher process yields, less granules over 2000µm, lower heterogeneity on the distribution of the active ingredient, granules with smaller particles sizes, higher compressibility index, better flowability and friability. The Canonical Analysis of the factors, on the granules produced by the Uniglatt equipment, has shown that the solubility of the materials and the pressure of the atomizing air in the nozzle were the most critical parameters affecting the quality of the granules. Less relevant, were the granulation solution and the grade of PVP. The properties of the granules that best described their quality were the yield and the densities. The Principal Component Analysis has extracted four from the seven factors considered on the experimental design and from the Cluster Analysis it was possible to divide the granules in two clusters, where cluster 1 was identifiable by the yield, the assay, the flowability and the friability, whereas cluster 2 was better identified by the size of the granules.

keywords: granulation, fluid-bed, center of gravity design, process scale-up

ÍNDICE GERAL:

Pág.

Resumo	iii
<i>Abstract</i>	iv
Índice geral	v
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
 1. Introdução	 1
1.1. Definição de grânulos	2
1.2. Importância da granulação na produção de medicamentos	3
1.3. Processos de granulação	5
1.3.1. Granulação por via seca	6
1.3.2. Granulação por fusão	6
1.3.3. Processo de granulação por via húmida	6
1.3.3.1. Equipamentos utilizados na granulação por via húmida	8
1.4. Descrição básica do equipamento de leito fluidizado	9
1.5. A granulação por leito fluidizado	10
1.6. Transposição de escala em leito fluidizado	12
1.7. Concepção experimental	13
1.7.1. Concepção factorial	15
1.7.2. Concepção composta centrada	16
1.7.3. Concepção matricial simples	17
1.7.4. Concepção com um centro de gravidade	18
1.8. Métodos estatísticos para análise de resultados	19
1.9. Concepção experimental e métodos estatísticos utilizadas no estudo	22
 2. Objectivo e metodologia geral	 28

3. Parte experimental	30
3.1. Materiais	31
3.2. Preparação dos grânulos	32
3.3. Caracterização dos granulados	34
3.3.1. Rendimento do processo	35
3.3.2. Percentagem de grânulos acima de 2000 µm de diâmetro	35
3.3.3. Doseamento	35
3.3.4. Tamanho mediano e interquartilha dos grânulos	38
3.3.5. Densidade real dos granulados	38
3.3.6. Densidade aparente areada e densidade aparente batida dos granulados	39
3.3.7. Compressibilidade dos grânulos – Índice de Carr	39
3.3.8. Escoamento	39
3.3.9. Friabilidade	40
3.4. Análise estatística dos dados	40
4. Resultados e discussão	42
4.1. Avaliação global dos resultados produzidos em ambos os equipamentos	43
4.1.1. Rendimento do processo	43
4.1.2. Percentagem de grânulos acima de 2000µm de diâmetro	45
4.1.3. Doseamento	46
4.1.4. Tamanho mediano dos grânulos e Interquartilha	47
4.1.5. Densidade real, densidades aparente areada e aparente batida	50
4.1.6. Índice de Carr	51
4.1.7. Escoamento	52
4.1.8. Friabilidade	53
4.2. Avaliação estatística dos resultados produzidos no equipamento Uniglatt	55
4.2.1. Análise canónica	55
4.2.2. Análise de componentes principais	59
4.2.3. Análise de “clusters”	60

ÍNDICE GERAL (Cont.):

Pág.

5. Conclusões	64
5.1. Sobre a concepção experimental	65
5.2. Sobre a granulação em cada equipamento (transposição de escala)	65
5.3. Análise estatística	66
6. Sugestões para trabalho futuro	68
7. Bibliografia	70
8. Anexos	76
Anexo 1 1997 - Poster apresentado na conferência anual da AAPS em Boston	77
Anexo 2 1998 - Poster apresentado na conferência anual da AAPS em S. Francisco	79
Anexo 3 2002 - Artigo científico	87
Anexo 4 (2007 - Artigo científico em preparação)	97

LISTA DE FIGURAS:**Pág.**

Figura 1:	Tipos de forças que se manifestam sobre as partículas	4
Figura 2:	Resistência mecânica de aglomerados de partículas, em função dos seus tamanhos	5
Figura 3:	Esquemas de granuladores de leito fluidizado	10
Figura 4:	Espaço factorial para uma concepção experimental (f^n)	15
Figura 5:	“Central Composite Design” com 3 factores	17
Figura 6:	Espaço factorial para uma concepção “Simplex Lattice”	17
Figura 7:	Espaço factorial de uma concepção com um centro de gravidade	19
Figura 8:	Diagrama de “cluster” ilustrando a variação dentro de cada “cluster” e a variação entre “clusters” que está na base do agrupamento dos resultados	26
Figura 9:	Exemplo de um dendrograma na análise de “clusters” a partir de 8 objectos	26
Figura 10:	Leitos fluidizados da marca Glatt	31
Figura 11:	Curva de calibração para a benzobromazona	36
Figura 12:	Curva de calibração para o cloridrato de propranolol	37
Figura 13:	Curva de calibração para o atenolol	37
Figura 14:	Identificação da mediana e da interquartilha	38
Figura 15:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação no rendimento do processo	45
Figura 16:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação no doseamento	47
Figura 17:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação no tamanho mediano dos grânulos	49
Figura 18:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação na densidade real, densidade aparente areada e densidade aparente batida	50
Figura 19:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação no índice de Carr	51
Figura 20:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação no escoamento	53
Figura 21:	Efeito do nível dos parâmetros de granulação na friabilidade	54
Figura 22:	Dendrograma resultante da análise de “cluster”	61

LISTA DE TABELAS:**Pág.**

Tabela 1:	Características das substâncias activas	32
Tabela 2:	Formulações consideradas na preparação dos vários lotes	32
Tabela 3:	Concepção experimental para o equipamento Uniglatt	33
Tabela 4:	Concepção experimental para o equipamento GPCG3	33
Tabela 5:	Condições relativas ao planeamento experimental no equipamento Uniglatt	33
Tabela 6:	Condições relativas ao planeamento experimental no equipamento GPCG3	34
Tabela 7:	Caracterização dos grânulos (variáveis dependentes)	34
Tabela 8:	Propriedades dos grânulos	44
Tabela 9:	Resultados da análise canónica	56
Tabela 10:	Matriz com os resultados da análise de componentes principais	59
Tabela 11:	Análise de “ <i>clusters</i> ” pelo procedimento hierárquico de aglomeração usando o método de Ward	62
Tabela 12:	Resultados da análise “ <i>clusters</i> ” pelo procedimento não hierárquico com base nos pontos centrais dos resultados da análise de “ <i>clusters</i> ” pelo procedimento hierárquico	62

LISTA DE ABREVIATURAS:

AC	Análise de “clusters” (“ <i>Cluster analysis</i> ”)
ACP	Análise de componentes principais
AP	Pressão bico de aspersão
BD	Densidade aparente areada
“ <i>Capillary forces (liquid bridges)</i> ”	Pontes líquidas
“ <i>Capillary liquid</i> ”	Forças intersticiais
Carr	Índice de Carr
CCD	Concepção composta centrada (“ <i>Central Composite Design</i> ”)
CGD	Concepção com um centro de gravidade
CIP	Limpeza no local (“ <i>clean in process</i> ”)
Conc. S.A.	Concentração de substância activa
$d^2_{X V}$ e $d^2_{Y U}$	Comunalidades
DOS	Doseamento
f	Nível da variável
FLO	Escoamento
FRI	Friabilidade
$g^2_{X U}$, $g^2_{Y V}$, $g^2_{X V}$ e $g^2_{Y U}$	Medidas de extracção
GR	Débito da solução de granulação
GS	Líquido de granulação
IAR	Caudal do ar de entrada
IT	Temperatura de entrada do ar
n	Variável independente (factor)
PER1	Rendimento do processo
PER2	Percentagem de grânulos acima de 2000 µm de diâmetro
PVP	Polivinilpirrolidona
“ <i>Sintering</i> ”	Sinterização
SIZ	Tamanho mediano dos grânulos
SLD	Concepção matricial simples (“ <i>Simplex Lattice Design</i> ”)

LISTA DE ABREVIATURAS (*Cont.*):

SOL	Solubilidade da substância activa
StS	Interquartilha do tamanho dos grânulos
TaD	Densidade aparente batida
TD	Densidade real
U e V	Variáveis canónicas
UV	Ultravioleta
“ <i>van der Waals forces</i> ”	Forças de van der Waals e forças electrostáticas
var(Z)	Variância dos componentes principais
WIP	Lavagem no local (“ <i>wash in process</i> ”)
X	Variáveis independentes
Y	Variáveis dependentes
Z	Componentes principais

1. INTRODUÇÃO

Os sólidos, na sua forma de pó, são constituídos por partículas individuais de tamanhos e formas variadas com interstícios preenchidos por ar distribuídos aleatoriamente. Nem sempre apresentam as propriedades tecnológicas e farmacotécnicas mais adequadas para o seu processamento e administração ao doente, o que obriga à sua transformação ¹. Essa transformação implica frequentemente a sua granulação recorrendo a uma determinada tecnologia para possibilitar a produção de formas sólidas derivadas dos pós (por exemplo, comprimidos ou cápsulas). A manipulação de aglomerados de partículas é manifestamente vantajosa permitindo minimizar a variabilidade das características físicas dos componentes individuais desses pós uniformizando-as ². Nos últimos 40 anos, a indústria farmacêutica tem desenvolvido e aproveitado um vasto número de tecnologias e técnicas diferentes para produzir grânulos. Estas técnicas têm introduzido vantagens na produção de grânulos, como por exemplo a eficiência do processo, a optimização da eficácia terapêutica do fármaco, maximizando a qualidade do medicamento e consequentemente permitindo produzir medicamentos mais seguros para o doente indo ao encontro das expectativas da Sociedade.

1.1. Definição de grânulos

Várias definições podem ser encontradas na literatura sobre grânulos, realçando-se a da Farmacopeia Portuguesa ³: “*Grânulos são preparações sólidas de agregados de partículas de pó secas com consistência suficiente para serem manipulados; podem conter uma ou mais substâncias activas com ou sem substâncias adjuvantes, incluindo, quando necessário, agentes edulcorantes e/ou corantes*”. A preparação de grânulos é uma prática conhecida pela indústria farmacêutica há bastante tempo consistindo num processo através do qual pequenas partículas são obrigadas a permanecer juntas em unidades de tamanho maior, com as partículas originais a continuarem a ser identificadas. Um granulado é formado por um aglomerado de partículas, sendo cada partícula um agregado assimétrico formado por cristais ou fragmentos de cristais que geralmente se apresentam como dispersões microscópicas ^{4 - 7}. A forma geométrica destas partículas não é bem definida podendo lembrar vagamente um bastonete, uma secção de parafuso ou uma esfera. As definições indiciam a reversibilidade do processo de granulação, que se afigura essencial para uma libertação completa da substância activa.

Os grânulos podem consistir, eles próprios, uma forma farmacêutica, ou, mais frequentemente, serem usados como intermediários na preparação de cápsulas ou comprimidos.

De acordo com a sua preparação podem distinguir-se vários tipos de grânulos: não revestidos; efervescentes (grânulos não revestidos contendo geralmente substâncias ácidas e carbonatos ou bicarbonatos que reagem rapidamente na presença de água libertando dióxido de carbono que promove a desintegração dos grânulos); revestidos (grânulos revestidos por uma ou mais camadas de misturas de várias substâncias, sendo estas normalmente aplicadas como soluções ou suspensões em condições que permitem a evaporação do veículo ficando o polímero a constituir uma película à superfície dos grânulos); gastro-resistentes (grânulos normalmente revestidos por um material gastro-resistente, também designado por revestimento entérico); grânulos com libertação modificada do fármaco (como por exemplo à custa de um revestimento ou simplesmente por inclusão de um material insolúvel em água e que forme uma matriz sendo capazes de modificar a velocidade ou o local de libertação no organismo da substância ou das substâncias activas) ⁸.

1.2. Importância da granulação na produção de medicamentos

A granulação altera as propriedades de escoamento dos pós conferindo-lhes novas características que sejam adequadas para a sua posterior manipulação ⁹. Como principais razões para se produzirem grânulos podem enumerar-se as seguintes: tornar uniforme a distribuição da substância activa; melhorar a estabilidade física, química e microbiológica da substância activa; densificação das várias partículas que constituem a mistura de materiais; melhorar o fluxo e a uniformidade de fluxo do material; facilitar a dispensa volumétrica dos pós com redução de poeira, por eliminação das partículas de dimensões reduzidas; melhorar o aspecto do medicamento; evitar a migração e/ou segregação de constituintes presentes em proporção reduzida como corantes ou fármacos muito activos, aumentar a compactibilidade e compressibilidade dos materiais; tornar mais esféricas partículas de forma oblonga ^{5, 6, 9}.

O sucesso do processo de aglomeração das partículas iniciais depende de um controlo adequado das forças de adesão que se venham a estabelecer entre essas partículas, as quais permitem a formação dos aglomerados e o seu crescimento, conferindo uma resistência

mecânica adequada ao grânulo. Foram identificados, por Rumpf¹⁰, cinco mecanismos responsáveis pelas forças que se desenvolvem durante e após o fenómeno de aglomeração e que normalmente não actuam separadamente num determinado sistema. Estes mecanismos são os seguintes:

- a) **Forças de adesão e coesão** (Figura 1, a) provocadas por um filme líquido imóvel à superfície das partículas que promove a formação de pontes de ligação entre as partículas, sendo necessária a existência de uma quantidade suficiente de humidade ou mesmo de soluções contendo um excipiente aglutinante, não esquecendo que uma pequena quantidade de água como aquela adsorvida à superfície das partículas tem capacidade aglutinante;
- b) **Pontes sólidas** (Figura 1, b) desenvolvidas pela fixação à superfície das partículas de porções de outra partícula (as quais têm origem essencialmente a elevadas temperaturas pela fusão parcial dos materiais ou, como resultando da recristalização de substâncias dissolvidas, frequentemente na própria água de cristalização ou adsorvida à superfície) ou apenas na acção dos agentes aglutinantes quando secos ou, após a solidificação de excipientes liquefeitos;
- c) **Forças intersticiais e pressão capilar** (Figura 1; c e d) que leva à atracção das partículas verificadas à superfície das partículas em granulação e devidas à presença de líquidos que serão removidos total ou parcialmente e, que após a secagem, são responsáveis pela construção de fortes ligações sólidas entre as partículas. Estes filmes líquidos quando distribuídos completa e uniformemente sobre as superfícies das partículas contribuem para as fortes ligações formadas posteriormente pelos agentes aglutinantes;
- d) **Forças atractivas de natureza electrostática** entre partículas sólidas, como por exemplo, as forças de van der Waals (Figura 1, e), as forças electrostáticas (Figura 1, f) ou interacções magnéticas (Figura 1, g);
- e) **Ligações provenientes da forma das partículas** (Figura 1, h), fibras e placas que por encaixe mecânico umas nas outras contribuem para a formação do grânulo.

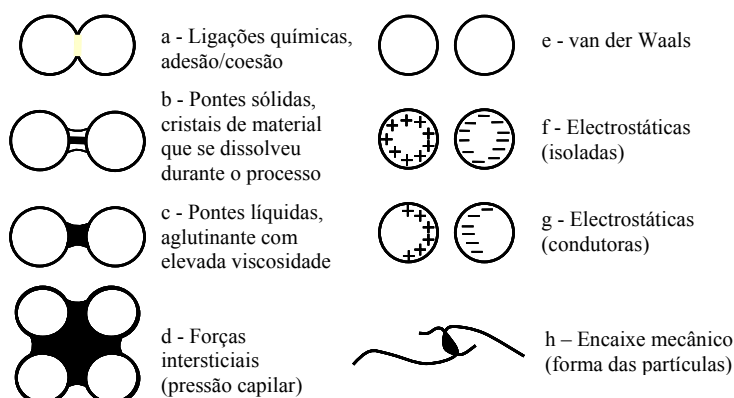


Figura 1: Tipos de forças que se manifestam sobre as partículas¹¹

Independentemente do mecanismo ou mecanismos que permitem a formação de um grânulo, a aproximação entre as partículas promove a formação de ligações entre as suas superfícies, tal como na figura seguinte:

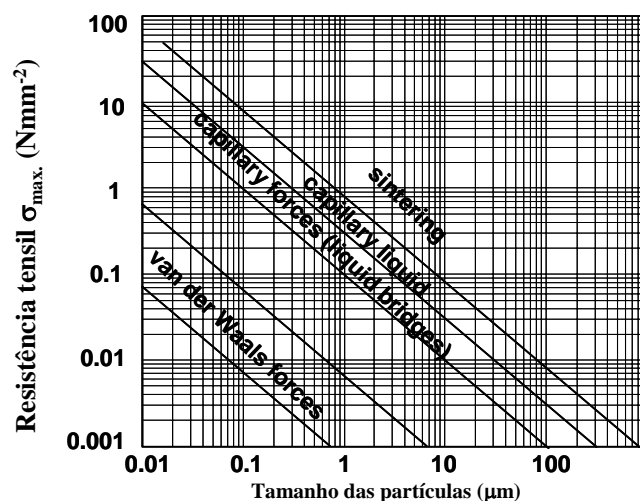


Figura 2: Resistência mecânica de aglomerados de partículas, em função dos seus tamanhos ¹²

1.3. Processos de granulação

O processo de granulação de materiais pode realizar-se por tecnologias distintas as quais se diferenciam essencialmente nas metodologias utilizadas e, tradicionalmente, são agrupadas em granulação por via húmida, via seca ou por fusão ¹³.

A granulação por via húmida pode ser realizada em misturadores planetários, em leito fluidizado, em rotogranuladores ou em secadores por aspersão enquanto que a granulação a seco pode ser realizada por dupla compressão ou compressão por rolos. A extrusão e esferonização e a granulação por fusão são processos especiais de granulação. Por estarem fora do âmbito deste trabalho só a granulação por via húmida em leito fluidizado será desenvolvida.

1.3.1. Granulação por via seca

O método de granulação por via seca consiste na obtenção de granulados com máquinas de comprimir. Neste processo podem-se distinguir duas fases:

- a) A partir da mistura de pós constituintes, não adicionados de lubrificantes, obtêm-se comprimidos ou pastilhões sem se observarem quaisquer cuidados especiais quanto à regularidade ou à massa. O equipamento utilizado nesta fase pode ser uma simples máquina de comprimir, munida de punções de maior diâmetro. No entanto, os compactadores (por exemplo, compactadores de rolos) são o equipamento de eleição para esta operação;
- b) Fragmentação dos compactos imperfeitos através de granuladores-calibradores ou moinhos de martelos (integrados, ou não, com os compactadores) obtendo-se um granulado irregular. Grânulos com tamanho superior ao desejado continuam a ser moídos, enquanto que partículas que sejam produzidas no processo de moagem / calibração devem voltar a ser processadas¹⁴.

1.3.2. Granulação por fusão

A granulação por fusão consiste no aquecimento dos componentes da fórmula que, graças à água de cristalização ou a outras substâncias de baixo ponto de fusão e ao calor, fundem superficialmente aglomerando-se sob a forma de grânulos ou de uma pasta, a qual é passada depois por um crivo. Tradicionalmente, o aquecimento efectua-se para valores de temperatura entre 90-105 °C devendo evitar-se temperaturas mais elevadas de forma a não promover a degradação da substância activa. Ocasionalmente a temperatura de aquecimento pode ser mais baixa, de qualquer forma deve ser superior em cerca de 30-40 °C à temperatura de fusão do material responsável pela granulação das partículas¹⁵.

1.3.3. Processo de granulação por via húmida

O processo de granulação a húmido é o método mais generalizado para a obtenção de grânulos^{9, 16}. A sua popularidade deve-se ao facto de se conseguirem aglomerados de pós com as características físicas e mecânicas (distribuição uniforme do tamanho dos grânulos com partículas de pequenas dimensões em percentagem reduzida; densificação das várias partículas; uniformidade de fluxo do material; aumento da compactibilidade e

compressibilidade dos materiais) mais adequadas para posterior manipulação, quer no enchimento de saquetas quer na obtenção de comprimidos ou cápsulas acentuando a sua estabilidade^{5, 6, 9}. As principais limitações residem no número de passos separados, bem como o tempo e o trabalho necessários para efectuar o processo, principalmente em larga escala.

Nos métodos tradicionais os passos necessários são os seguintes:

a) Mistura dos componentes: as substâncias a granular são misturadas intimamente de modo a permitir obter nas fases sucessivas um granulado homogéneo. Como em qualquer processo de mistura as características físico-químicas das substâncias a granular, como por exemplo, a densidade, o tamanho e a forma das partículas, podem influenciar o resultado deste passo;

b) Malaxagem: adição de um líquido simples, água ou solvente orgânico (a evitar por razões que se prendem com considerações ambientais, de segurança e de toxicidade para o operador e para o doente), ou soluções, mistura água-solvente orgânico ou dispersões solvente-agente aglutinante, que podem ser adicionadas a quente ou a frio. Esta operação deve ser realizada com cuidado a fim de conseguir homogeneizar toda a mistura e o líquido de humedecimento deve ser lançado por intermédio de um sistema que o espalhe regularmente. O objectivo desta fase do processo é conseguir uma pasta suficientemente húmida, plástica e coesa formando um corpo susceptível de atravessar um crivo, resultando assim, pequenos aglomerados que mantenham a sua forma sem que adiram entre si. Os riscos ambientais e de segurança e os factores económicos a eles associados, influenciam de um modo muito significativo a transição para solventes aquosos. O modo de aplicação do líquido de humedecimento, bem como a sua composição e a capacidade de dissolução (por vezes solubilização) das substâncias a granular podem provocar uma incorrecta densificação das mesmas influenciando o tipo de aglomerados de partículas obtidos;

c) Formação dos grânulos: a pasta obtida na fase de humedecimento é obrigada a passar por crivos ou placas perfuradas. Os grãos obtidos dependem quanto à forma e ao tamanho do tipo de dispositivo utilizado. Esta fase do processo, se a densificação do material não for a ideal, pode dar origem a uma distribuição heterogénea de aglomerados;

d) Secagem: esta operação deve ser realizada de modo a que o granulado fique com um teor de humidade adequado para a sua estabilidade e para o seu processamento seguinte, se necessário. A temperatura e o tempo de secagem dependem do tipo de equipamento utilizado, das substâncias a secar e das características do produto final. Assim, várias técnicas podem ser consideradas nomeadamente aquelas que usam ar aquecido ou radiações (infravermelho ou microondas). Há que ter presente alguns aspectos críticos que têm a ver com a migração de constituintes para a superfície dos grânulos (como por exemplo corantes), com a formação de

uma camada impermeável à humidade que leva simultaneamente à secagem incompleta dos núcleos dos grânulos e, à possível degradação da substância activa à superfície dos mesmos.

e) Calibração final: fase final do método convencional de granulação que tem como objectivo a uniformização do granulado quanto ao tamanho. De referir que é possível e conveniente que uma porção dos pós não tenha granulado (“finos”), embora uma percentagem anormalmente elevada deverá obrigar a uma granulação complementar, sendo difícil de identificar os limites por depender de cada processo e finalidade dos grânulos.

1.3.3.1. Equipamentos utilizados na granulação por via húmida

O tipo de processo de fabrico instituído, em contínuo ou descontínuo (por lotes), bem como a dimensão dos lotes a processar condiciona a escolha dos equipamentos.

Para pequenas quantidades, misturadores planetários de funcionamento simples são suficientes, no entanto, maiores quantidades requerem que a operação se torne mais eficiente e sob maior controlo o que se consegue com misturadores do tipo “sigma” ou de “duplo cone com barras intensificadoras”. Estes últimos oferecem uma variedade bastante grande de modelos permitindo a sua utilização quer à escala piloto quer para produção em grande escala, o que facilita a transposição de escala ¹⁷. O equipamento utilizado para o processo de granulação convencional por via húmida não é eficaz na mistura a seco sendo, na maioria das vezes necessário o uso de equipamentos diferentes nas diversas fases.

Uma perspectiva diferente do processo de granulação surgiu com os granuladores de leito fluidizado. Este tipo de equipamento permite realizar a operação de um modo descontínuo ou contínuo ¹⁸. Por outro lado, um só equipamento permite misturar, granular, secar e revestir, reduzindo significativamente o tempo e os passos do processo, permitindo, de igual modo, a utilização de sistemas de limpeza e lavagem no local (*CIP* ou *WIP*). O princípio de funcionamento reside na dispersão por aspersão do líquido de granulação no leito dos componentes a granular os quais são secos continuamente pelo fluxo de ar que os suspende no ar (fluidiza). Em poucos equipamentos é tão notória a necessidade de compromisso entre as variáveis em jogo, tornando esta tecnologia mais difícil de controlar quando comparada com outras, uma vez que a complexidade dos diversos factores envolvidos dificulta o controlo do processo. Para além disso, a limpeza destes sistemas pode ser particularmente difícil

essencialmente por as partículas aderirem aos filtros e, com o uso de substâncias inflamáveis pode ocorrer o risco de explosões, pelo que se deve atender a requisitos de segurança quando se desenvolvem formulações para este tipo de equipamentos.

Por este facto, os misturadores granuladores de alta velocidade (como por exemplo, Lodige/Littleford, Diosna, Zancheta, Fielder e Baker-Perkins) podem constituir alternativas em algumas situações, cuja diversidade de modelos os tornam flexíveis e utilizáveis para fabrico de lotes de tamanhos diferentes¹⁹. O processo de granulação é geralmente mais rápido e, recentemente, alguns modelos para além da mistura e da granulação permitem a secagem e a aplicação de um revestimento pelicular na própria bacia (*“one bowl technology”*). No entanto e por razões que se prendem com a tradição, a inércia em alterar processos e a possibilidade de processar grandes quantidades de material, os equipamentos de leito fluidizado continuam a ter uma aceitação muito generalizada.

Dos três processos de preparação de grânulos, o último é sem dúvida o mais utilizado e o melhor estudado, uma vez que por adição de um excipiente aglutinante potenciado pela adição de água, o número de ligações entre partículas a granular e, as suas respectivas forças são das maiores. Comparativamente com a granulação por via seca é mais demorado, devido à operação de secagem, quando se utilizam estufas convencionais para realizar esta operação, o que se verifica na maioria das situações no nosso País. Por outro lado, esta última, tem como principal aplicação a preparação de granulados de substâncias higroscópicas ou alteráveis em presença de humidade ou, quando se verifique a existência de incompatibilidades entre os constituintes na presença do líquido de granulação. Relativamente à granulação por fusão, os constituintes não precisam de apresentar características especiais para além da estabilidade química e da sua capacidade em fundir-se total ou parcialmente a uma determinada temperatura.

1.4. Descrição básica do equipamento de leito fluidizado

A Figura 3 representa esquematicamente granuladores de leito fluidizado. Os constituintes de uma formulação a processar são colocados na bacia e o ar é forçado a atravessar a massa de componentes no sentido ascendente. Na parte inferior da bacia

encontra-se uma placa perfurada de malha muito apertada impedindo a saída de partículas, enquanto que, na parte superior da bacia encontram-se sistemas filtrantes que permitem a passagem do ar mas mantêm as partículas sólidas dentro da bacia. Estes sistemas filtrantes são sujeitos a uma vibração periódica de modo a soltar qualquer partícula sólida que fique retida. Durante a fluidização, a massa de componentes pode ser sujeita à adição de uma solução a qual é subsequentemente atomizada em finas gotas através do bico de aspersão. O ar fluidizado pode ser sujeito a aquecimento, o qual é conseguido através de resistências eléctricas. O fluxo do ar de fluidização pode ser ajustado em função da massa de componentes utilizada estando dependente da densidade da mesma. Diversos sensores, tais como manómetros diferenciais, sondas de temperatura, sensores de pressão, estão acoplados nestes equipamentos e permitem o controlo e a monitorização dos processos.

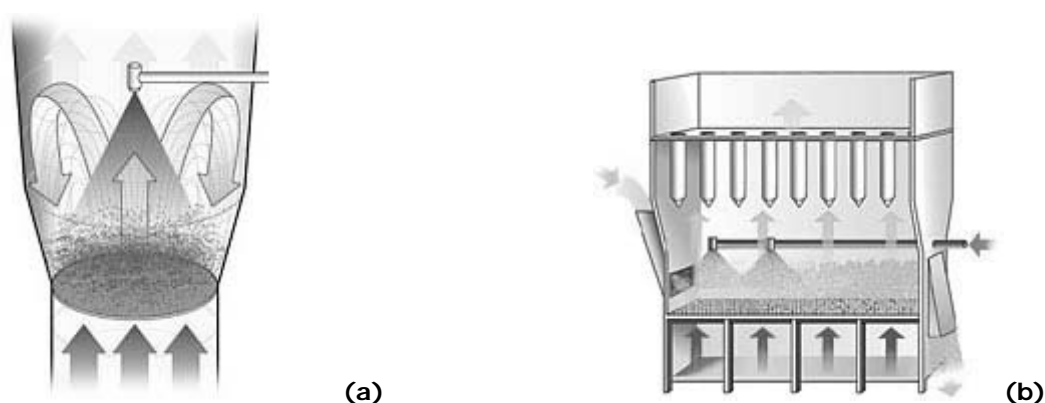


Figura 3: Esquemas de granuladores de leito fluidizado ²⁰.
a - Produção por lotes; b – Produção em contínuo.

1.5. A granulação por leito fluidizado

O processo de granulação por leito fluidizado, devido ao número de passos envolvidos é bastante complexo. A interacção das diferentes variáveis dificulta o entendimento de cada uma isoladamente. Para se controlar ou desenvolver um processo de granulação eficaz torna-se, assim, necessário compreender a importância dos mecanismos envolvidos e da relação entre eles ^{19, 21 - 29}.

Essas variáveis podem ser agrupadas em:

a) Variáveis inerentes ao equipamento, tais como a geometria, a capacidade útil, o mecanismo de filtros e as características do bico de aspersão que são específicas do aparelho utilizado;

b) Variáveis inerentes ao processo, fluxo e pressão de atomização do líquido de granulação, altura e ângulo do bico de atomização do líquido de granulação às partículas em granulação, tamanho do lote a granular, caudal de ar de fluidização, temperatura do ar de entrada e tempo de secagem, que se relacionam com os procedimentos utilizados para a preparação dos grânulos.

A formulação utilizada (tipo e proporção de cada componente), as propriedades físico-químicas das substâncias envolvidas (solubilidade, distribuição do tamanho das partículas, tamanho da cadeia do agente aglutinante) e o tipo e composição do líquido de granulação, encontram-se entre as variáveis dependentes dos componentes.

Segundo Planinsek e col.²⁶, a aspersão do agente aglutinante sobre o substrato, a adesão substrato-aglutinante e a coesão do aglutinante são dos principais parâmetros a influenciar o processo de granulação. Estes investigadores conseguiram correlacionar a taxa de aspersão do aglutinante sobre o substrato com a friabilidade dos grânulos e, especialmente na granulação por leito fluidizado, concluíram que a cinética de molhagem desempenha um papel importante. Com os resultados obtidos concluíram também sobre a importância da energia livre de superfície dos componentes da formulação para o sucesso da granulação.

Outros investigadores³⁰⁻³³ chegaram a mais conclusões, tais como:

- a) O aumento da concentração do agente aglutinante conduz a grânulos de maior tamanho e de maior densidade;
- b) O aumento do diâmetro do bico de aspersão produz grânulos com uma distribuição de tamanhos maior;
- c) A variação dos ângulos de aspersão não afecta a distribuição do tamanho dos grânulos;
- d) O aumento do tamanho dos grânulos é directamente proporcional à taxa de aspersão e ao tamanho da gota do líquido de granulação e inversamente proporcional à temperatura do ar de entrada.

Para se alcançar a reprodutibilidade do processo de granulação em leito fluidizado cada fase deve ser cuidadosamente controlada. A singularidade deste processo resulta do modo como os passos de adição de líquido (humedecimento) e de secagem (evaporação) ocorrem simultaneamente ³⁴.

1.6. Transposição de escala em leito fluidizado

A transposição de escala é normalmente definida como o processo de aumentar o tamanho dos lotes produzidos, ou seja, a aplicação do mesmo processo mas com resultados finais (“*Output*”) de diferentes dimensões. Na produção de medicamentos, a aplicação de um processo de transposição de escala de uma escala laboratorial (fase de investigação e desenvolvimento) para uma escala industrial passa muitas vezes por uma fase intermédia designada como escala piloto. Nesta fase o procedimento aplicado deve simular e ser totalmente representativo do que vai ser executado a nível industrial. O tamanho dos lotes produzidos na escala piloto deve ser maior ou igual a um décimo do lote ³⁵. Os medicamentos produzidos nesta fase permitem a realização de ensaios clínicos ou constituírem amostras que podem ser utilizadas na promoção do medicamento, desde que esses medicamentos tenham sido produzidos de acordo com as Boas Práticas ³⁶.

A transposição de escala num processo de granulação é de extrema importância uma vez que durante a mesma a qualidade dos grânulos pode ser alterada. Alterações no tamanho dos grânulos, no teor de humidade, na friabilidade ou na compressibilidade têm uma forte influência nas propriedades finais da forma farmacêutica a que os mesmos se destinam. Por exemplo, no caso de comprimidos, as variações indicadas afectariam de um modo muito significativo as características de resistência ao esmagamento, friabilidade, desagregação e dissolução da substância activa ³⁷.

Na granulação em leito fluidizado, devido à complexidade do processo, influenciada por diversos factores (equipamento, processo e formulação), a transposição de escala requer um conhecimento profundo do funcionamento do equipamento, dos aspectos teóricos da fluidização e, principalmente, da identificação das variáveis críticas do processo de granulação. Muitas vezes, a transposição de um processo de granulação em leito fluidizado da escala laboratorial para a escala de produção industrial é realizada empiricamente, contudo,

estes métodos nem sempre conduzem a resultados aceitáveis. Mehta ²³, recomendou uma transposição de escala através do aumento do débito da solução de granulação proporcional ao caudal do ar de entrada, porém este método nem sempre produz granulados com características aceitáveis uma vez que o tamanho dos grânulos depende de outros parâmetros fundamentais, tais como o tamanho da gota da solução de granulação ou do conteúdo da mistura de pós no leito. Deste modo, estes parâmetros têm também de ser considerados durante a transposição de escala. O tamanho da gota depende principalmente do débito da solução de granulação, da posição e da pressão do bico de aspersão. O teor de humidade na mistura de pós no leito depende do balanço entre o fornecimento de líquido à bacia e a sua evaporação. É desejável que o tamanho da gota e a constituição da mistura sejam mantidos constantes nas diferentes escalas de leito fluidizado ³⁸. Os cenários empíricos de transposição de escala podem conduzir a uma deficiente distribuição do líquido e a uma larga distribuição do tamanho das partículas no final do processo. Este facto evidencia a existência de mais dois factores importantes a considerar quando se faz a transposição de escala: o tamanho e a natureza da zona de aspersão e os padrões de escoamento do pó, que variam em função da escala do equipamento ³⁹.

Uma abordagem mais científica da transposição de escala numa granulação em leito fluidizado passa por identificar e controlar os factores inerentes ao processo. A transformação de um equipamento da escala laboratorial numa escala industrial está dependente da sua geometria, o que pode condicionar o fluxo do ar e a área disponível para contenção do produto. Como o fluxo do ar é um dos componentes que determina a capacidade de secagem num leito fluidizado a relação de volume de ar por Kg ou L de produto é um parâmetro crítico para a transposição de escala. O outro parâmetro crítico relacionado com a geometria do equipamento consiste na relação entre o tamanho do contentor e o débito do líquido de granulação. Por outro lado, o processo de granulação em leito fluidizado é uma combinação de três passos em igualdade de importância: a mistura, a molhagem e a secagem. Contudo, a qualidade dos grânulos é determinada durante a fase de molhagem durante a qual se verifica de uma forma constante a aglomeração de partículas por efeito da adição e da evaporação do líquido de granulação. Deste modo, os parâmetros críticos são a temperatura do ar de entrada, a distância do bico de aspersão relativamente à massa de produto a processar, o débito de adição e o grau de atomização do líquido de granulação, resultando como factores mais importantes para o processo de granulação em leito fluidizado a pressão do bico de aspersão e a capacidade de molhagem da massa de produto a granular ⁴⁰.

Em resumo, a transposição de escala em equipamentos de leito fluidizado requer, para além de uma formulação robusta que os parâmetros dependentes da formulação estejam perfeitamente identificados. Assim, devem-se considerar as condições seguintes^{37, 40}:

a) Fluxo do ar de fluidização: Para manter o mesmo grau de fluidização em equipamentos de maior dimensão, o caudal do ar deve ser aumentado. O cálculo para o caudal do ar considera a área da base do contentor de produto aplicando a fórmula

$$\text{Velocidade (ms}^{-1}\text{)} = \text{Fluxo de ar (m}^3\text{h}^{-1}\text{)} / \text{área da base (m}^2\text{)} \times 3600;$$

b) Relação entre o débito da solução de granulação e a capacidade de secagem do volume de ar fluidizado: Para manter esta relação é necessário ajustar a temperatura do ar de entrada a fim de evitar a evaporação imediata do líquido de granulação à saída do bico de aspersão;

c) Tamanho da gota do líquido de granulação: Para manter o grau de atomização do líquido de granulação é necessário manter a relação entre o débito da solução de granulação e a pressão do bico de aspersão.

1.7. Conceção experimental

Como se referiu a granulação por leito fluidizado depende de um conjunto grande de factores que, ao manifestarem-se simultaneamente durante o processo de granulação o tornam difícil de perceber e, consequentemente, de controlar. Assim, o estudo dos factores que influenciam o processo de granulação e, a qualidade dos grânulos produzidos, por ser bastante complexo, justifica o recurso a métodos experimentais e a técnicas analíticas dos resultados que identifiquem as variáveis mais importantes num contexto experimental, que incluam e relacionem as interacções entre as variáveis, simultaneamente⁴¹. Dessa forma a informação obtida contribuirá para o desenvolvimento de um modelo que identifique as condições óptimas para a preparação de um determinado tipo de grânulos, com implicações a nível de simplificação de transposição de escala ou tão só durante o processo de fabrico que poderá ser automatizado^{30, 42}.

Tradicionalmente o desenvolvimento galénico tem sido feito pelo estudo de uma variável de cada vez e/ou por afinação dos valores para essa variável dita independente até se obter um resultado aceitável. Este procedimento clássico de tentativa e erro é bastante limitativo e não reflecte o grau de desenvolvimento no campo das ciências farmacêuticas ao

ignorar as possibilidades que as técnicas estatísticas modernas, combinadas com computadores e “softwares” mais potentes oferecem, e que conduzem à optimização dos resultados ⁴³. Na literatura e na prática encontram-se exemplos de aplicação de técnicas estatísticas ao desenvolvimento galénico cujo número de aplicações tem vindo a aumentar continuamente desde os anos 70.

Algumas dessas técnicas são resumidas adiante permitindo enquadrar melhor o trabalho realizado e a razão pela selecção de uma dessas técnicas.

1.7.1. Concepção factorial

Como em qualquer estudo para uma análise adequada dos dados experimentais há que recorrer a uma adequada concepção experimental. No caso mais simples de uma concepção factorial (Figura 4), duas ou mais variáveis independentes (n) são testadas a diferentes níveis (f) ⁴³.

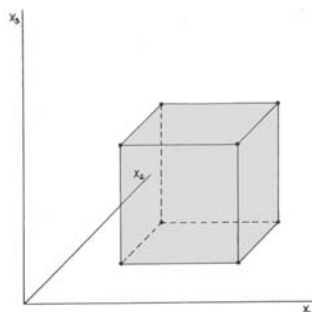


Figura 4: Espaço factorial para uma concepção experimental ($2^3 = 8$ experiências)
 $[X_i$ – Variável independente (Factor); • – Resultados experimentais para 1 variável dependente] ⁴³

Na designada concepção factorial completa, o número de experiências seria igual a f^n . Assim, é fácil verificar que o aumento do número de níveis para cada factor leva ao aumento significativo do número de experiências a realizar tornando o estudo difícil por se tornar impraticável. No exemplo da Figura 4 (3 factores estudados a 2 níveis) o número de experiências a realizar é 8 (2^3). O aumento do número de níveis de 2 para 3 em cada factor obrigaria a realizar 27 experiências (3^3) e se aumentasse para 4 níveis, 256 experiências (4^3). Por outro lado, o aumento do número de variáveis levará ainda a um maior aumento no número de experiências. Assim das 8 experiências (2^3) passar-se-ia para 16 (2^4) ou 32 (2^5),

caso se optasse por aumentar o número de factores de 3 para 5. Habitualmente, de modo a minimizar o número de experiências as concepções factoriais são desenhadas com um máximo 3 níveis para um máximo de 4 factores, embora existam relatos de trabalhos com 6 factores^{44 - 54}.

Numa primeira avaliação, a concepção factorial combina uma série de propriedades importantes sem apresentar grandes desvantagens. Teoricamente, será possível estudar um número ilimitado de factores e simultaneamente as suas interações. Como se referiu o número de experiências aumenta drasticamente numa concepção factorial completa quando existem mais do que três níveis para cada factor. Como alternativa ao número elevado de experiências, consideram-se concepções experimentais fraccionadas. Por exemplo para 4 factores pode-se considerar $2^2 \times 3^2$ (36 experiências em vez das 81 experiências para a concepção completa). É evidente que a opção em reduzir o número de experiências obriga a uma escolha criteriosa e fundamentada das opções para que a qualidade de informação produzida pelos resultados obtidos se aproxime bastante daquela que seria obtida com uma concepção completa. Outra forma de obter essa quantidade de informação passou pelo desenvolvimento de concepções experimentais especiais com o fim de reduzir consideravelmente o número de experiências⁵⁵.

1.7.2. Concepção Composta Centrada (“*Central Composite Design*”, CCD)

Um exemplo destas concepções é o “*Central Composite Design*” (CCD)^{43, 56}. Neste caso o número de experiências a realizar é calculado do seguinte modo: para um número (**n**) de factores considera-se a forma anterior de concepção (2^n), adicionando-se um ponto central, o qual representa o centro do nível para cada factor da figura geométrica associada à concepção, e um conjunto de pontos experimentais igual a $2 \times n$. Geometricamente estes pontos encontram-se posicionados nos eixos do espaço factorial a uma distância preferencialmente equidistante do ponto central. Assim, o número de experiências numa concepção CCD é de $2^n + 2 \times n + 1$ (Figura 5).

Esta concepção oferece uma maior flexibilidade do que a anterior ao permitir a adição de mais pontos experimentais ao longo dos eixos coordenados sem que se atinja o número de pontos equivalentes ao novo espaço definido, caso se optasse pela concepção factorial

completa. Para além disso, no caso da concepção factorial completa o número de níveis para cada factor deve ser fixo no início da realização das experiências o que torna a concepção experimental “fechada”, obrigando à realização de algumas experiências preliminares para garantir que o espaço factorial englobe a fórmula final. Nesta concepção é permitida a expansão do espaço experimental de acordo com os resultados que vierem a ser produzidos.

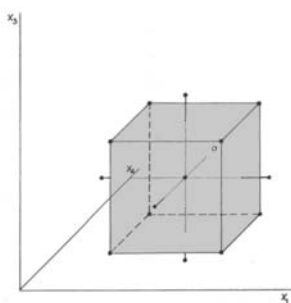


Figura 5: “Central Composite Design” com 3 factores

(número de experiências = $2^3 + 2 \times 3 + 1 = 15$)

X_i – Variável independente (Factor); • – Pontos experimentais ⁴³

1.7.3. Concepção Matricial Simples (*Simplex Lattice Design, SLD*)

Um outro exemplo de concepção experimental é o “*Simplex Lattice Design*” (SLD) ^{43, 57, 58, 59}. Neste caso o espaço factorial descrito por esta concepção é um triângulo equilátero (Figura 6).

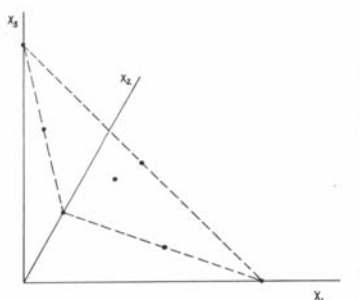


Figura 6: Espaço factorial para uma concepção “Simplex Lattice” (7 experiências)

X_i – Variável independente (Factor); • – Pontos experimentais ⁴³

Considere-se uma formulação com três excipientes em que o limite do espaço factorial é definido pela proporção de cada excipiente na mesma. Assim, devem considerar-se 7 pontos

distintos dentro do espaço factorial: os vértices do triângulo que correspondem à existência de um só excipiente, 3 pontos onde só dois excipientes estão envolvidos em partes iguais e, finalmente um ponto central onde a mistura dos três componentes corresponde a um terço de cada um. Esta concepção experimental tem-se revelado como pouco adequada para gerar informação de qualidade pelo que só deve ser utilizada em estudos preliminares.

1.7.4. Concepção com um Centro de Gravidade

A concepção com um centro de gravidade (CGD) é outro exemplo que conserva as vantagens da concepção CCD mas reduz ainda mais o número de experiências ⁴³. O processo experimental começa por uma experiência designada por ponto central, o qual deverá figurar no espaço factorial da concepção. Deste ponto central (centro de gravidade), devem surgir pontos experimentais colocados ao longo de cada eixo de cada factor, de modo a que o espaço geométrico resultante seja o mais abrangente (o número total de experiências será $4 \times n + 1$). Neste exemplo de concepção o número de factores a considerar no estudo pode ser superior a três.

Como exemplo desta concepção considere-se o estudo do efeito de excipientes numa formulação para compressão directa. A quantidade de sílica coloidal raramente excede 3 %, porque o volume de uma mistura de pó com um valor superior apresentaria um volume superior ao disponível pela matriz de uma máquina de compressão. Assim, o centro de gravidade para a sílica coloidal poderia ser 1,5 % e os quatro pontos distribuídos ao longo do relativo eixo de coordenadas poderiam ser 0,5; 1,0; 2,0 e 2,5% (Figura 7). Outros eixos incluem o efeito de outros factores, por exemplo, amido ou estearato de magnésio, perfazendo um total de 3 variáveis ou factores em estudo (Figura 7).

Se alguns dos pontos experimentais não estiverem suficientemente afastados do centro de gravidade, mais pontos podem ser adicionados posteriormente aos eixos na posição mais adequada para melhorar a informação a extrair do espaço geométrico considerado. Numa primeira análise, a concepção mais simples assume que o efeito de cada factor sobre uma propriedade (variável dependente) é equivalente e independente do nível a que os outros factores se encontram. Em suma, esta concepção permite recorrer a regressões lineares entre as variáveis que podem ser usadas para simulações ou optimizações de processos industriais.

Para além disto, o recurso a esta concepção experimental permite, através da utilização de técnicas estatísticas multivariadas, identificar, descrever e demonstrar a influência dos factores (variáveis independentes) sobre as propriedades (variáveis dependentes) consideradas no estudo.

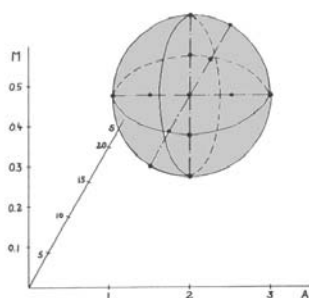


Figura 7: Espaço factorial de uma concepção com um centro de gravidade

A– Quantidade de sílica coloidal (%); S – Quantidade de amido (%);

M– Quantidade de estearato de magnésio (%); ●– Ponto experimental ⁴³

1.8. Métodos estatísticos para análise de resultados

Os métodos estatísticos desempenham um papel importante e crescente em todos os aspectos relacionados com a quantificação de observações experimentais. Numerosas áreas da ciência recorrem à sua utilização e as ciências farmacêuticas não são excepção. No estudo de um processo complexo, como o da granulação em leito fluidizado, em que se identificam diversas variáveis inerentes ao equipamento, ao processo e à formulação, o recurso a estes métodos apresenta-se totalmente legítimo.

A medida da tendência central representa um valor típico ou representativo de um conjunto de dados. Vários tipos de medida de tendência central podem ser definidos sendo os mais comuns a média aritmética (abreviadamente designada por média), a mediana e a moda, estando dependente a sua escolha dos dados e do fim desejado ⁶⁰.

O desvio dos dados numéricos em torno de um valor central médio é fornecido através das medidas de dispersão ou de variação. Existem vários tipos de medidas de dispersão sendo

o desvio padrão, a variância, a amplitude total e a da interquartilha as mais utilizadas, dependendo, uma vez mais, a sua escolha da determinação realizada e do método estatístico usado ⁶⁰.

Na prática, verifica-se frequentemente que duas ou mais variáveis se relacionam entre si, sendo estas relações passíveis de serem expressas por equações matemáticas. Existem diversas relações entre as variáveis as quais resultam do ajuste dos dados a várias equações (lineares, parabólicas, exponenciais, entre outras). A relação mais utilizada na análise de dados é a que resulta do ajuste dos dados à equação de uma recta ⁶¹.

Quando a relação dos dados se ajusta com exactidão a uma equação, por exemplo equação de uma recta, diz-se que os dados estão correlacionados linearmente. Nestas circunstâncias é possível estabelecer uma relação entre as variáveis dependentes e independentes podendo a mesma ser positiva, quando a variável dependente tende a aumentar com o aumento da variável independente, ou negativa, quando se verifica o inverso, isto é, a variável dependente tende a diminuir com o aumento da variável independente. Quando estão em jogo somente duas variáveis estas relações denominam-se regressão e correlação simples porém, quando se trata de mais de duas variáveis os métodos passam a designar-se por regressão e correlação múltipla ⁶².

Quando existe mais do que uma variável independente, como na maioria dos casos, a análise de variância univariada (ANOVA) fornece testes de significância para cada variável independente e para as suas interações. Nestas situações a ANOVA é um teste paramétrico de significância para comparar os valores médios de uma variável dependente em mais de dois grupos de medidas. Os grupos de medidas diferenciam-se pelo menos numa variável independente. A sua aplicação requer que os dados se distribuam segundo a distribuição normal, na qual a variância de cada grupo de medidas não seja significativamente diferente. São necessárias três estimativas de variância para testar se o valor médio de cada grupo de medidas é ou não significativamente similar: Variância total, que estima a variância de todas as medidas sem considerar o grupo a que pertencem; Variância de cada grupo, que estima a variância dentro do grupo de medidas e representa a média dos desvios de cada medida individual relativamente ao valor médio do grupo; Variância entre grupos, que estima a variância entre os valores médios de cada grupo de medidas. Porém, a aplicação da ANOVA fornece resultados para uma única variável dependente. Deste modo, a ANOVA tem de ser

repetida várias vezes, tantas quantas as propriedades consideradas, negligenciando desta forma as interacções entre as mesmas ⁴¹.

Com o intuito de evitar as limitações consideradas para a ANOVA, as técnicas estatísticas multivariadas são cada vez mais utilizadas para o estudo de sistemas complexos na interpretação das relações entre os factores e as suas propriedades ⁶³. Para este facto muito tem contribuído a maior rapidez com que o cálculo matemático tem vindo a ser feito devido à evolução dos sistemas informáticos, que permitem a realização de cálculos complexos em poucos segundos. Actualmente, os computadores pessoais permitem usar programas estatísticos (BMDP, BMDP-PC, SAS, PC-MDS, VISA, SPSS, SPSS/PC, STSC, SYSTAT) que em pouco tempo dão origem a resultados para serem avaliados pelo investigador.

A utilização destas técnicas predominará no futuro, uma vez que, ignorar o todo e limitar a investigação ao detalhe, impede a obtenção de informação importante que permite avaliar melhor a complexidade dos problemas. Deste modo, as correlações naturais entre os diversos factores são preservadas e as propriedades resultantes podem ser separadas e estudadas estatisticamente sem provocar o isolamento de indivíduos ou variáveis. Somente através da aplicação de técnicas estatísticas multivariadas se obtém um conhecimento mais completo e realista para a formulação de decisões ⁶³.

De um modo bastante simples podem-se definir as técnicas estatísticas multivariadas como um meio de realizar numa única análise o que seria realizado por múltiplas análises usando técnicas univariadas. De entre as diversas técnicas estatísticas multivariadas, e atendendo ao tipo de variáveis (quantitativas) envolvidas neste estudo, referem-se a regressão múltipla, cujo objectivo é o de prever as alterações na variável dependente em resposta às alterações nas várias variáveis independentes. A utilização desta técnica é apropriada quando o sistema em análise envolve uma única variável métrica dependente (quantitativa) que se presume estar relacionada com uma ou mais variáveis métricas independentes (quantitativas). A análise canónica, que pode ser considerada como uma extensão da regressão múltipla, e difere desta pelo facto de envolver, não uma, mas várias variáveis dependentes. O seu objectivo consiste em correlacionar simultaneamente as diversas variáveis dependentes e as diversas variáveis independentes, desenvolvendo uma combinação linear para cada grupo de variáveis de modo a maximizar a correlação entre os mesmos. A utilização desta técnica é apropriada quando o sistema em estudo envolve várias variáveis métricas dependentes

(quantitativas) que se presume estarem relacionadas com várias variáveis métricas independentes (quantitativas)^{63, 64}.

As técnicas estatísticas multivariadas descritas aplicam-se a dados que contêm ambos os tipos de variáveis, dependentes e independentes. Contudo, se o objectivo do estudo for a análise das relações e da interdependência entre todas as variáveis sem discriminação entre variáveis dependentes e independentes, pode usar-se a análise factorial. As inter-relações dentro de um grande número de variáveis são analisadas e explicadas em função dos factores envolvidos. A informação contida no número original de variáveis é condensada para um número mais reduzido de factores sem haver perda de informação. A análise de “*Clusters*”, tem por objectivo agrupar e classificar uma amostra de indivíduos num pequeno número de grupos exclusivos baseados nas semelhanças entre os indivíduos de cada grupo^{63, 65}.

1.9. Concepção experimental e métodos estatísticos utilizados no estudo

A escolha da concepção experimental com um centro de gravidade deve-se ao facto de apresentar várias vantagens relativamente às restantes concepções factoriais referidas. Neste caso, o número de experiências pode ser reduzido, sem haver perda de informação e, se for necessário, o número de experiências pode ser aumentado. Por outro lado, ao produzirem-se resultados num espaço multidimensional, consideram-se as interacções entre as diversas variáveis por oposição com as técnicas que consideram uma variável de cada vez.

Os métodos estatísticos de cálculo de medidas de tendência central, de dispersão, regressões e correlações lineares permitem o tratamento e a discussão dos resultados obtidos para as diversas variáveis dependentes resultantes da concepção experimental. A escolha das técnicas estatísticas multivariadas permite analisar as relações e a interdependência entre todas as variáveis sem discriminação entre dependentes e independentes, atendendo ao tipo de variáveis (quantitativas) envolvidas neste estudo.

A análise canónica permite correlacionar simultaneamente os dois grupos de variáveis, dependentes e independentes, maximizando a correlação entre os dois grupos^{43, 64}. Matematicamente, está relacionada com a análise de componentes principais uma vez que o algoritmo matemático aplicado em ambos os casos se baseia na matriz de variância-

covariância de ambas as variáveis ⁶⁶. Contrariamente à análise de regressão múltipla em que uma simples variável dependente “Y” é relacionada com duas ou mais variáveis independentes “X₁, X₂, ... , X_p”, a análise canónica é uma generalização da regressão múltipla, em que várias variáveis dependentes “Y” são relacionadas em simultâneo com várias variáveis independentes “X”. Na prática, mais do que um par de variáveis canónicas pode ser calculado a partir de um grupo de dados. Se existirem “p” variáveis independentes “X₁, X₂, ... , X_p” e “q” variáveis dependentes “Y₁, Y₂, ... , Y_q” então podem existir um mínimo de “p” e “q” pares de variáveis. Ou seja, podem-se estabelecer relações lineares do tipo

$$U_1 = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots, a_{1p}X_p$$

$$U_2 = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + \dots, a_{2p}X_p \dots$$

...

$$U_r = a_{r1}X_1 + a_{r2}X_2 + \dots, a_{rp}X_p$$

e

$$V_1 = b_{11}Y_1 + b_{12}Y_2 + \dots, b_{1q}Y_q$$

$$V_2 = b_{21}Y_1 + b_{22}Y_2 + \dots, b_{2q}Y_q$$

...

$$V_r = b_{r1}Y_1 + b_{r2}Y_2 + \dots, b_{rq}Y_q$$

em que “r” é o mais pequeno de “p” e “q”.

Estas relações são escolhidas de modo a que as correlações entre “U₁” e “V₁” e entre “U₂” e “V₂” sejam máximas e estas últimas não correlacionadas com “U₁” e “V₁”; a correlação entre “U₃” e “V₃” seja máxima e estas variáveis não estejam correlacionadas com “U₁, V₁, U₂ e V₂”; e assim sucessivamente. Deste modo, cada par de variáveis canónicas representa uma “dimensão” independente na relação entre os dois grupos de variáveis iniciais “X” e “Y”. Daqui advém que o primeiro par (U₁, V₁) apresenta a maior correlação possível, tornando-se, portanto, o mais importante. O segundo par (U₂, V₂) apresenta a segunda maior correlação possível, sendo, consequentemente o segundo mais importante, e assim sucessivamente.

Deste modo, a interpretação das variáveis canónicas baseia-se em três critérios^{64, 66}:

- a) **O nível de significância**, que pode ser realizado através do teste de “ T^2 ” de Hotelling baseado numa função de distribuição normal multivariada, a qual pode ser aproximada à distribuição de “ F ”, permitindo a comparação dos valores obtidos com uma tabela de valores críticos;
- b) **A dimensão das relações canónicas ou medidas de extracção** ($g^2_{X|U}$ e $g^2_{Y|V}$), que descrevem a parte da variância total das variáveis independentes “ X ” e dependentes “ Y ” que podem ser explicadas pelas correspondentes variáveis canónicas “ U ” e “ V ”;
- c) **As medidas de redundância**, que se obtêm através de dois passos; um para a parte da variância das funções canónicas que descreve a parte da variância total de um grupo de variáveis, “ X ” ou “ Y ”, que pode ser explicada pelas variáveis canónicas do outro grupo, “ V ” ou “ U ” ($g^2_{X|V}$ e $g^2_{Y|U}$); o outro para a parte da variância da variável original, “ X ” ou “ Y ”, que pode ser explicada pelas variáveis canónicas do grupo oposto, também designadas como comunalidades ($d^2_{X|V}$ e $d^2_{Y|U}$).

Apesar da análise canónica permitir a correlação de diversas variáveis ela fornece pouca informação no que diz respeito à possibilidade de organizar as variáveis em grupos com características semelhantes. As análises de componentes principais e de “*clusters*” ultrapassam esta limitação e permitem identificar e classificar tipos de grânulos de acordo com propriedades comuns.

A análise de componentes principais (ACP) descreve sumariamente um grupo de “ n ” observações com “ p ” variáveis numéricas. O princípio consiste na redução da dispersão de variáveis para “ p ” componentes principais, de tal modo que “ p ” seja igual ou inferior a “ p ” reflectindo a maior proporção da informação original^{43, 67 - 69}. O objectivo da análise consiste em combinar “ p ” variáveis “ X_1, X_2, \dots, X_p ” e produzir índices “ Z_1, Z_2, \dots, Z_p ”, que não sejam correlacionados. A falta de correlação é uma propriedade importante a observar porque significa que os índices medem dimensões diferentes nos dados. Estes índices são ordenados por ordem decrescente da quantidade de variação associada aos resultados. Ou seja, “ Z_1 ” reflecte a maior quantidade de variação, logo tem uma maior capacidade explicativa das “ n ” observações das “ p ” variáveis, “ Z_2 ” a segunda maior quantidade de variação e assim sucessivamente. A variância dos dados considerados representa-se por “ $\text{var}(Z_i)$ ”, de tal modo que “ $\text{var}(Z_1) \cup \text{var}(Z_2) \cup \dots \cup \text{var}(Z_p)$ ”. Os índices “ Z_i ” são os componentes principais da

análise. Quando se efectua uma análise de componentes principais permanece sempre a esperança de que a variância do primeiro componente seja muito superior à dos outros, e que a variância da maioria dos outros componentes seja pequena ou praticamente nula. Nestes casos, a variação dos dados pode ser adequadamente descrita por poucas variáveis “Z”, cujas variâncias não são desprezáveis. Encontra-se deste modo algum grau de economia e a variação nas “p” variáveis de “X” originais é reflectida por um número mais pequeno de variáveis “Z”. A análise de componentes principais nem sempre reduz de um modo considerável o número de variáveis originais. De facto, se as variáveis originais não são correlacionáveis a análise de componentes principais deixa de fazer sentido. Os melhores resultados obtêm-se quando as variáveis originais estão altamente correlacionadas, positiva ou negativamente. Se se verificar esta situação, é bastante provável que 20 ou 30 variáveis originais sejam representadas adequadamente por 2 ou 3 componentes principais.

Para utilizar os resultados da análise de componentes principais não é necessário saber como são derivadas as equações para os componentes principais. Contudo, é conveniente saber a natureza dessas equações. De facto, a análise de componentes principais envolve o conhecimento dos valores próprios da matriz de covariância da amostra. Estes representam a variância dos componentes principais. Existem “p” valores próprios, podendo alguns ser zero. Valores negativos são permitidos numa matriz de covariância. O somatório da variância dos componentes principais é igual ao somatório da variância das variáveis originais. De forma a evitar que uma variável influencie de um modo indesejável os componentes principais, é usual transformar as variáveis originais para terem média nula e variância unitária no início da análise.

A análise de componentes principais representa mais um meio para atingir um fim do que propriamente um fim de um estudo. Na maioria das vezes é utilizada como passo intermédio em investigações de grande âmbito, como por exemplo, regressão múltipla ou análise de “clusters”.

A análise de “clusters” (AC) é uma ferramenta para detectar semelhanças nos dados e agrupá-los de acordo com essas semelhanças^{43, 65, 70}. Desse modo, o objectivo da análise reside no agrupamento de uma série de objectos ou indivíduos, caracterizados por um número de variáveis, em classes de objectos ou indivíduos similares. O método deve ser completamente numérico e o número de classes desconhecido.

Existem vários algoritmos para a análise de “clusters”, no entanto, o critério essencial para todos reside na tentativa de maximizar as diferenças entre os “clusters” relativamente às variações dentro de cada “cluster”, como ilustrado na Figura 8.

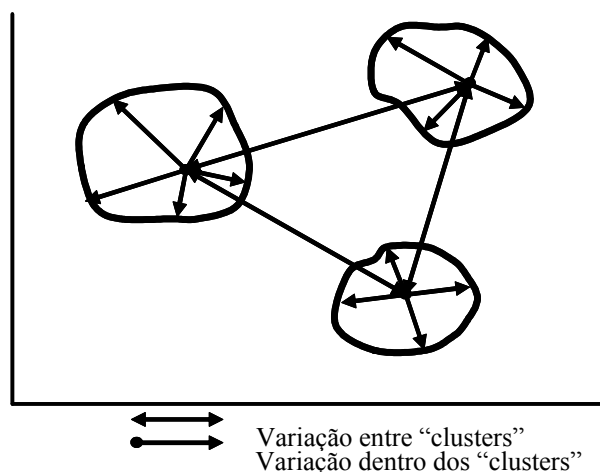


Figura 8: Diagrama de “cluster” ilustrando a variação dentro de cada “cluster” e a variação entre “clusters” que está na base do agrupamento dos resultados⁶⁵

A análise de “clusters” utilizada neste estudo efectuou-se segundo a técnica do procedimento hierárquico através de vários métodos de aglomeração. No método de aglomeração, todos os objectos começam por estar individualizados. Nos passos subsequentes, os “clusters” mais próximos combinam-se num novo “cluster”, reduzindo deste modo o número de “clusters” em uma unidade em cada passo. Os “clusters” vizinhos vão sendo juntos gradualmente até que finalmente todos os indivíduos se encontrem num só grupo. Este procedimento produz dendrogramas semelhantes ao indicado na Figura 9.

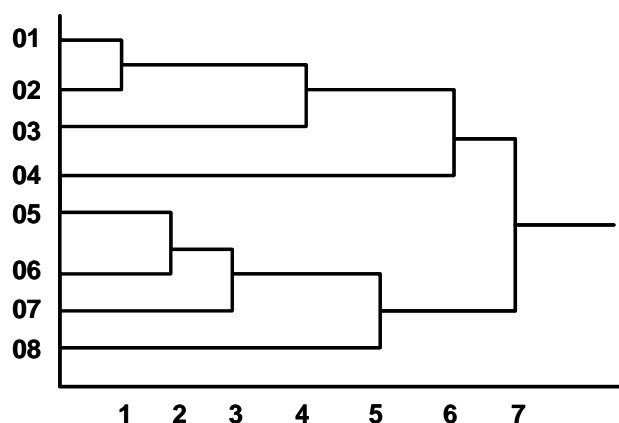


Figura 9: Exemplo de um dendrograma na análise de “clusters” a partir de 8 objectos
(em ordenadas o número de objectos e em abscissas a proximidade entre objectos)⁶⁵

O cálculo das distâncias entre indivíduos no método de aglomeração pode ser realizado de diversos modos. Neste estudo recorreu-se ao método de Ward, no qual o cálculo das distâncias entre indivíduos se baseia no quadrado da distância Euclidiana. Na prática, é desejável que todas as variáveis apresentem a mesma influência nos cálculos sendo esta situação ultrapassada normalizando as medidas das diversas variáveis, por exemplo através da divisão das medidas de cada variável pelo seu desvio padrão.

A questão mais comum neste tipo de análise passa por identificar qual o número de “clusters” que deve ser considerado. Existem diversos critérios para abordar esta questão e, infelizmente, não existe um procedimento padrão para uma resposta cabal à questão. Normalmente a distância entre “clusters” nos sucessivos passos da análise são uma referência bastante útil (Figuras 8 e 9). Utilizando esta referência pode-se tomar a decisão de paragem quando a distância excede um determinado valor ou quando as sucessivas distâncias entre passos da análise têm um incremento bastante elevado, isto é, “dão um salto”. Neste estudo optou-se por esta última situação.

2. OBJECTIVO E METODOLOGIA GERAL

O objectivo deste trabalho consistiu na verificação do efeito de factores relacionados com a formulação (solubilidade da substância activa, tipo de polivinilpirrolidona e composição do líquido de granulação) e com o processo de preparação dos grânulos (débito de adição do líquido de granulação, pressão de atomização no bico de aspersão do líquido de granulação, temperatura de entrada do ar de fluidização e caudal de ar fluidizado) sobre a qualidade dos grânulos produzidos. Por outro lado, recorreu-se a equipamentos de diferentes capacidades para inferir se os factores relevantes para as características dos grânulos se manteriam os mesmos em ambos os equipamentos.

Como metodologia de trabalho considerou-se uma concepção experimental com um centro de gravidade de forma a aferir o impacto simultâneo dos factores referidos sobre as propriedades dos grânulos. Os resultados dos grânulos produzidos em ambos os equipamentos foram comparados de uma forma independente enquanto que os resultados dos grânulos produzidos no equipamento de menor dimensão foram objecto de uma análise estatística multivariada (análise canónica, análise de componentes principais e análise de “*clusters*”) complementar.

3. PARTE EXPERIMENTAL

A parte experimental foi realizada em duas fases. Na primeira fase recorreu-se ao equipamento de leito fluidizado Uniglatt, Glatt GmbH, Alemanha (Figura 10, a) e na segunda fase utilizou-se o equipamento de leito fluidizado GPCG3, Glatt GmbH, Alemanha (Figura 10, b). A variação da escala (25 vezes) permitiu avaliar algumas alterações dos resultados observados.

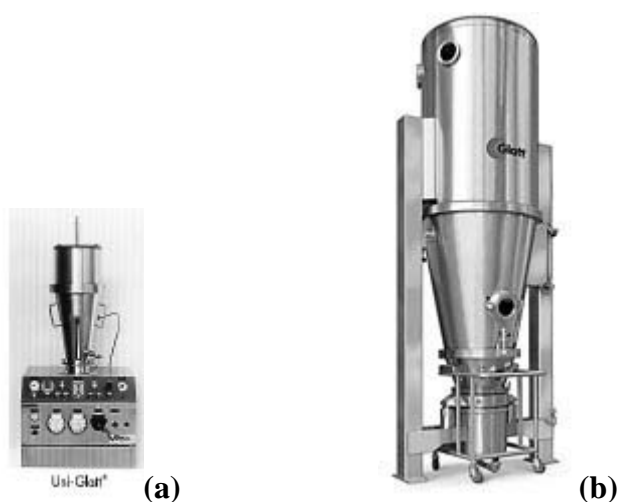


Figura 10: Leitos fluidizados da marca Glatt

(a - Uniglatt; b - GPCG3)²⁰

3.1. Materiais

Na preparação das formulações foram consideradas 3 substâncias activas de diferentes solubilidades para cada fase do estudo (Tabela 1). As substâncias activas utilizadas na primeira fase do estudo foram classificadas como A, B, e C (Laboratórios Delta, Lda., Portugal), que por razões de confidencialidade não são identificadas. Os restantes materiais foram a lactose monohidrata EP (200 mesh, Meggle, Alemanha) como diluente, polivinilpirrolidona (Kollidon K 17F, K 25 e K 30, BASF, Alemanha) como aglutinante, álcool etílico (AGA, Portugal) e água purificada como veículos para aplicação do aglutinante.

Tabela 1: Características das substâncias activas^{71, 72}

Fase do estudo	Substância Activa	Solubilidade em água (21°C) (mg l ⁻¹)	Massa molecular (gmol ⁻¹)	Ponto de fusão (°C)
Uniglatt	A	2,42	1076,6	
	B	17000	170,3	131 – 133
	C	260000	179,2	195 – 196
GPCG3	Benzobromarona	50	424,1	148 - 152
	Atenolol	2500	266,3	152 - 155
	Cloridrato de Propranolol	41667	295,8	163 - 164

3.2. Preparação dos grânulos

A dimensão dos lotes considerados nas experiências foi de 400g para o equipamento Uniglatt e de 10.000g para o equipamento GPCG3. As formulações obedeceram ao descrito na Tabela 2.

Tabela 2: Formulações consideradas na preparação dos vários lotes

Componente	Uniglatt quantidade	GPCG3 quantidade	Unidade
Substância activa	40	1000	g
Polivinilpirrolidona	40	1000	g
Lactose EP	320	8000	g
Líquido de granulação (Etanol:Água)	250	6250	cm ³

Na preparação dos grânulos a substância activa e a lactose foram misturadas durante 5 minutos, após os quais se deu início à aspersão da solução granulante. Terminada a adição do líquido de granulação os grânulos obtidos foram secos a uma temperatura de 60 °C durante 10 minutos. De referir que no equipamento Uniglatt o caudal do ar de entrada foi contínuo até à adição de 65% do líquido de granulação, sendo posteriormente aumentado para 20m³/h. Todas as outras condições obedeceram à concepção experimental apresentada nas Tabelas 3 e 4 que, como é possível observar, se baseia numa concepção com um centro de gravidade em torno do qual são considerados 7 factores, ou variáveis independentes, com níveis próprios. Foram realizados 19 testes com o equipamento Uniglatt (Tabela 5) e 15 testes com o equipamento GPCG3 (Tabela 6), cada um com duas réplicas.

Tabela 3: Concepção experimental para o equipamento Uniglatt

Variáveis independentes	Níveis (a)				
Solubilidade da substância activa - SOL (mg ^l ⁻¹)	2,42	17000	260000		
Massa molecular da Polivinilpirrolidona - PVP (gmol ⁻¹)	9000	25000	40000		
Líquido granulação (% de Etanol) - GS (%)	20	40	50	60	80
Débito solução de granulação - GR (cm ³ min ⁻¹)		10	15	20	
Pressão bico de aspersão - AP (bar)	0,5	1	2	3	4
Temperatura de entrada do ar - IT (°C)		30	40	50	
Caudal do ar de entrada - IAR (m ³ h ⁻¹)		5	10	15	

(a) A negrito o centro de gravidade

Tabela 4: Concepção experimental para o equipamento GPCG3

Variáveis independentes	Níveis (a)		
Solubilidade da substância activa - SOL (mg ^l ⁻¹)	50	2500	41667
Massa molecular da Polivinilpirrolidona - PVP (gmol ⁻¹)	9000	25000	40000
Líquido granulação (% de Etanol) - GS (%)	20	50	80
Débito solução de granulação - GR (gmin ⁻¹)	40	60	75
Pressão bico de aspersão - AP (bar)	0,5	2	4
Temperatura de entrada do ar - IT (°C)	30	40	50
Caudal do ar de entrada - IAR (m ³ h ⁻¹)	200	400	600

(a) A negrito o centro de gravidade

Tabela 5: Condições relativas ao planeamento experimental no equipamento Uniglatt

Nº da experiência	SOL	PVP	GS	GR	AP	IT	IAR
(a)	(mg ^l ⁻¹)	(gmol ⁻¹)	(%)	(cm ³ min ⁻¹)	(bar)	(°C)	(m ³ h ⁻¹)
1	2,42	25000	50	15	2	40	10
2	17000	25000	50	15	2	40	10
3	260000	25000	50	15	2	40	10
4	17000	9000	50	15	2	40	10
5	17000	40000	50	15	2	40	10
6	17000	25000	20	15	2	40	10
7	17000	25000	40	15	2	40	10
8	17000	25000	60	15	2	40	10
9	17000	25000	80	15	2	40	10
10	17000	25000	50	10	2	40	10
11	17000	25000	50	20	2	40	10
12	17000	25000	50	15	0,5	40	10
13	17000	25000	50	15	1	40	10
14	17000	25000	50	15	3	40	10
15	17000	25000	50	15	4	40	10
16	17000	25000	50	15	2	30	10
17	17000	25000	50	15	2	50	10
18	17000	25000	50	15	2	40	5
19	17000	25000	50	15	2	40	15

(a) A negrito o centro de gravidade

SOL - Solubilidade da substância activa; **PVP** - Massa molecular da PVP, **GS** - Líquido granulação (% de etanol); **GR** - Débito solução de granulação; **AP** - Pressão bico de aspersão; **IT** - Temperatura de entrada do ar; **IAR** - Caudal do ar de entrada.

Tabela 6: Condições relativas ao planeamento experimental no equipamento GPCG3

Nº da experiência (a)	SOL (mg l ⁻¹)	PVP (g mol ⁻¹)	GS (%)	GR (g min ⁻¹)	AP (bar)	IT (°C)	IAR (m ³ h ⁻¹)
20	50	25000	50	60	2	40	400
21	2500	25000	50	60	2	40	400
22	41667	25000	50	60	2	40	400
23	2500	9000	50	60	2	40	400
24	2500	40000	50	60	2	40	400
25	2500	25000	20	60	2	40	400
26	2500	25000	80	60	2	40	400
27	2500	25000	50	40	2	40	400
28	2500	25000	50	75	2	40	400
29	2500	25000	50	60	0,5	40	400
30	2500	25000	50	60	4	40	400
31	2500	25000	50	60	2	30	400
32	2500	25000	50	60	2	50	400
33	2500	25000	50	60	2	40	200
34	2500	25000	50	60	2	40	600

(a) A negrito o centro de gravidade

SOL - Solubilidade da substância activa; PVP - Massa molecular da PVP, GS - Líquido granulação (% de etanol); GR - Débito solução de granulação; AP - Pressão bico de aspersão; IT - Temperatura de entrada do ar; IAR - Caudal do ar de entrada.

3.3. Caracterização dos granulados

Os granulados produzidos foram caracterizados para os parâmetros, variáveis dependentes, referidos na Tabela 7 (rendimento do processo, percentagem de grânulos maiores do que 2000 µm, doseamento da substância activa, tamanho mediano dos grânulos, interquartilha do tamanho dos grânulos, densidades real, aparente areada e aparente batida, índice de Carr, escoamento e friabilidade).

Tabela 7: Caracterização dos grânulos (variáveis dependentes)

Propriedade (unidade)	Abreviatura
Rendimento do processo (%)	PER1
Percentagem de grânulos acima de 2000 µm de diâmetro (%)	PER2
Doseamento (%)	DOS
Tamanho mediano dos grânulos (µm)	SIZ
Interquartilha do tamanho dos grânulos (µm)	StS
Densidade real (g cm ⁻³)	TD
Densidade aparente areada (g cm ⁻³)	BD
Densidade aparente batida (g cm ⁻³)	TaD
Índice de Carr (%)	Carr
Escoamento	FLO
Friabilidade (%)	FRI

3.3.1. Rendimento do processo

O rendimento do processo de granulação (**PER1**) foi calculado através da percentagem de todo o material recolhido no final da granulação sem que tenha sido considerado um processo de calibração dos grânulos.

3.3.2. Percentagem de grânulos acima de 2000 µm de diâmetro

No final de cada granulação foi determinada a quantidade de grânulos com mais do que 2000 µm (**PER2**). Estes foram removidos por tamisação (tamis de 2000 µm calibrado Retsch, Alemanha) e quantificados. Estes aglomerados, pela sua forma esférica, aparentam ser núcleos de granulação que cresceram de forma descontrolada não se separando durante o processo. A percentagem destes aglomerados reflecte o grau de controlo sobre o processo, quanto maior a percentagem de aglomerados, menor o controlo do processo.

3.3.3. Doseamento

De modo a determinar o teor de substância activa e a sua distribuição pelos grânulos e granulados foram feitos doseamentos em triplicado para cada experiência (**DOS**). Na posse desses valores calcularam-se os valores médios e os respectivos desvios-padrão.

As técnicas usadas para os doseamentos das substâncias activas utilizadas no equipamento Uniglatt (espectrofotometria UV, Perkin-Elmer, 550 SE, Alemanha e potenciometria Metrohn, Herisau E 576, Suíça) fazem parte das respectivas monografias e são propriedade da empresa fornecedora desses fármacos.

Os doseamentos das substâncias activas utilizadas no equipamento GPCG3 foram efectuados por espectrofotometria de UV-visível (HITACHI U-2000 Spectrophotometer, Japão) no comprimento de onda adequado para cada substância activa. A determinação da concentração em cada amostra baseou-se nas curvas de calibração e respectivas equações de regressão matemática entre a absorvância e a concentração da substância activa, determinadas para cada uma das substâncias activas.

A substância activa benzobromazona foi doseada a um comprimento de onda de 356nm. Efectuou-se uma curva de calibração (Figura 11) a partir dos valores de absorvância de 4 soluções-padrão de benzobromazona com concentrações de 1×10^{-3} , 2×10^{-3} , 4×10^{-3} e $8 \times 10^{-3} \text{ g/l}^{-1}$. O solvente utilizado para a obtenção destas soluções-padrão foi uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,1N. A solução da amostra foi preparada dissolvendo 0,5g do granulado, previamente triturado em almofariz, em 100 cm^3 de solução de hidróxido de sódio 0,1N. Esta solução foi posteriormente filtrada e o filtrado obtido foi diluído para uma concentração teórica de $0,005 \text{ g/l}^{-1}$. Procedeu-se em seguida à leitura da absorvância desta diluição e com o valor obtido determinou-se a concentração real da substância activa na amostra aplicando a equação 1.

$$\text{Conc. S.A.} = \frac{\text{Absorvância} + 0,0034}{51,478} \quad (R^2=1,000)$$

Equação1

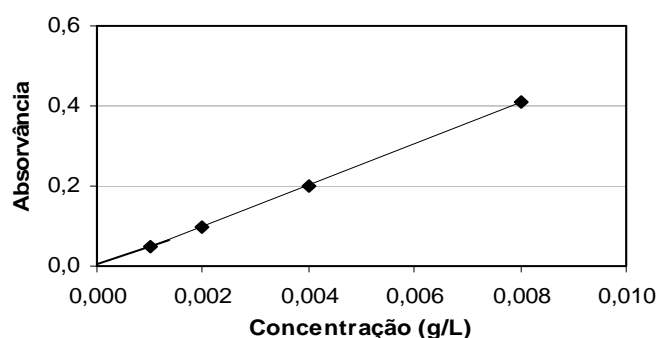


Figura 11: Curva de calibração para a benzobromazona

A substância activa cloridrato de propranolol, foi doseada a um comprimento de onda de 318nm. Efectuou-se uma curva de calibração (Figura 12) a partir da absorvância de 6 soluções-padrão de cloridrato de propranolol com concentrações de 0,008; 0,01; 0,02; 0,04; 0,05 e $0,1 \text{ g/l}^{-1}$. O solvente utilizado para a obtenção destas soluções-padrão foi a água purificada. A solução da amostra foi preparada dissolvendo 0,5g do granulado, previamente triturado em almofariz, em 100 cm^3 de água. A solução foi posteriormente filtrada e o filtrado obtido foi diluído para uma concentração teórica de $0,05 \text{ g/l}^{-1}$. Procedeu-se à leitura da absorvância desta diluição e com o resultado obtido determinou-se a concentração real da substância activa na amostra aplicando a equação 2.

$$\text{Conc. S.A.} = \frac{\text{Absorvância} - 0,00002}{6,2669} \quad (R^2=0,9996)$$

Equação 2

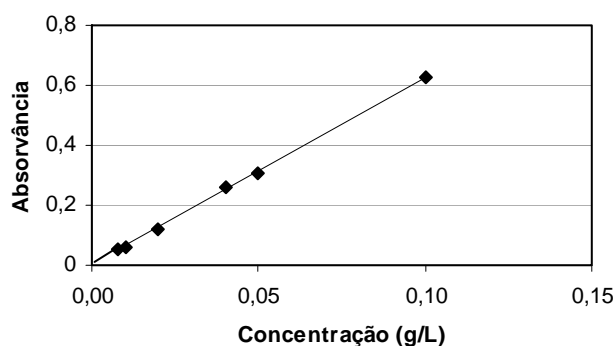


Figura 12: Curva de calibração para o cloridrato de propranolol

A substância activa atenolol foi doseada a um comprimento de onda de 275nm. Efectuou-se uma curva de calibração (Figura 13) a partir da absorvância de 5 soluções-padrão de atenolol com concentrações de 0,001; 0,005; 0,01; 0,05; e 0,1g/l⁻¹. O solvente utilizado para a obtenção das soluções-padrão foi o etanol. A solução da amostra foi preparada dissolvendo 0,125g do granulado, previamente triturado em almofariz, em 100cm³ de etanol. A solução foi centrifugada e o sobrenadante foi diluído para uma concentração teórica de 0,05g/l⁻¹. Efectuou-se a leitura da absorvância desta diluição e com o resultado obtido determinou-se a sua concentração aplicando-se a equação 3.

$$\text{Conc. S.A.} = \frac{\text{Absorvância} - 0,0003}{4,6668} \quad (R^2=0,9996)$$

Equação 3

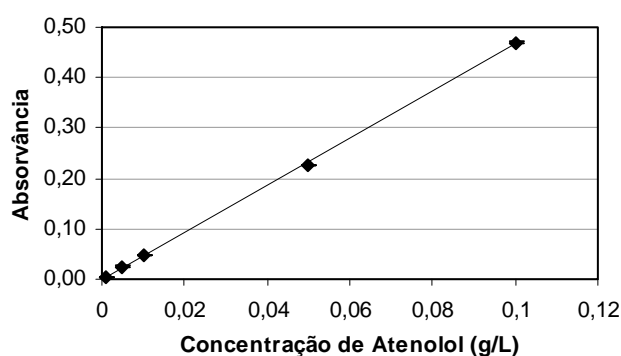


Figura 13: Curva de calibração para o atenolol

3.3.4. Tamanho mediano e interquartilha dos grânulos

As determinações do tamanho mediano dos grânulos (**SIZ**) e da interquartilha (**StS**) para cada granulado foram realizadas tamisando 100g de granulado através de uma série de tamises (Retsch, Alemanha) numa progressão de $\sqrt{2}$ (tamises com abertura de malha de 90, 125, 180, 250, 355, 500, 710, 1000, 1400 e 2000 μm) ⁷³. A tamisação decorreu numa amplitude de 60 durante 5 minutos. De seguida determinou-se a massa retida em cada tamis e com os valores obtidos calculou-se a frequência absoluta com as representações “undersize” e “oversize”. Efectuou-se para cada ensaio um gráfico com duas curvas (“undersize” e “oversize”). A partir da intercepção das duas curvas obteve-se a mediana e a partir da diferença entre o quartil 25 e o quartil 75 obteve-se a amplitude interquartil. Na Figura 14 apresenta-se um exemplo do cálculo destes valores.

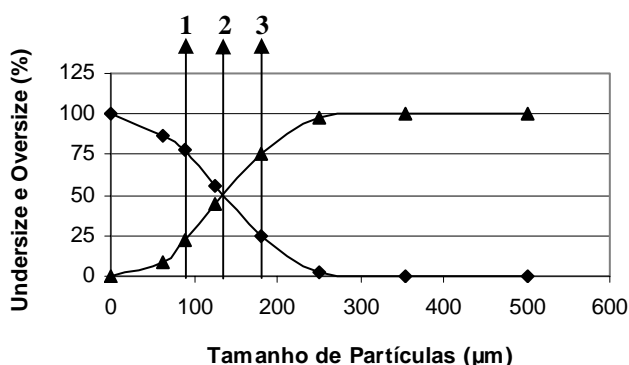


Figura 14: Identificação da mediana e da interquartilha, a partir das curvas “undersize” (\blacktriangle) e “oversize” (\blacklozenge), em que **1** corresponde ao quartil 25, **2** corresponde à mediana e **3** corresponde ao quartil 75.

3.3.5. Densidade real dos granulados

A densidade real dos granulados (**TD**) foi determinada utilizando um picnómetro de hélio (Micromeritics Accupyc 1330, EUA), tendo-se enchido a célula com grânulos em cerca de 2/3 do seu volume. Os resultados obtidos resultam da média (calculada pelo equipamento) de três determinações do volume das amostras de granulados para uma determinada massa conhecida.

3.3.6. Densidade aparente areada e densidade aparente batida dos granulados

O método utilizado para determinação da densidade aparente areada (**BD**) e aparente batida (**TaD**) foi realizado de acordo com o descrito pela Farmacopeia Portuguesa 8^{74, 75}. Nestas determinações utilizou-se uma proveta de vidro de 250cm³, classe A, graduada de 2 em 2cm³ e um dispositivo automático para realizar os batimentos (J. Engelsmann AG, Alemanha).

3.3.7. Compressibilidade dos grânulos - Índice de Carr

O grau de compressibilidade (**Carr**), expresso através do índice de Carr, foi calculado a partir das densidades aparentes antes e após o batimento⁷⁶. A equação proposta por Carr para determinação da compressibilidade é a seguinte:

$$\text{Índice de Carr (\%)} = (D_b - D_0) / D_b \times 100 \quad \text{Equação 4}$$

onde D_b é a densidade aparente batida e D_0 é a densidade aparente areada. Vários autores consideram que a compressibilidade ou índice de Carr constitui um método indirecto adequado para a determinação das características de escoamento de um pó⁷⁷⁻⁸⁰.

3.3.8. Escoamento

O Escoamento (**FLO**) foi determinado através da utilização de um aparelho automático (Erweka, Alemanha), em que se colocou uma massa ligeiramente superior a 100g de cada granulado. A medição neste aparelho foi feita de acordo com o Método da Farmacopeia Portuguesa 8⁸¹. Deste modo, foi medido o tempo requerido para o escoamento de 100g de granulado por vários funis. Os diâmetros de colo de funil utilizados foram 5; 7,5; 10; 12,5; 15 e 25mm. O Escoamento foi calculado relacionando o fluxo de partículas sólidas por acção da força de gravidade utilizando a equação 5⁸².

$$D = A (4W / 60 \pi D_0 g^{0.5})^{1/n}$$

Equação 5

onde D é o diâmetro do orifício, W é o escoamento, D_0 é a densidade aparente, g é a aceleração da força de gravidade, “A” e “n” são funções características das partículas de pó. O escoamento “W” dos pós obteve-se através do declive da recta resultante da representação gráfica em escala logaritmo-logaritmo de $(4W/60\pi D_0 g^{0.5})$ em função de D, onde “n” é o inverso do declive da recta e “A” a intercepção na origem.

3.3.9. Friabilidade

A friabilidade (**FRI**) dos grânulos foi encontrada utilizando o método descrito por Saleh e Stamm⁸³. Os ensaios realizaram-se utilizando 10g de grânulos da parte retida num tamis de 250µm que se colocaram num friabilómetro (Erweka, tipo Roche, Alemanha) juntamente com 15 esferas de vidro (com 2,424g) durante 5 minutos a 25r.p.m. Após este tempo os grânulos foram tamisados novamente durante 15 segundos num tamis de 250µm com peso conhecido. Finda esta operação o tamis foi pesado, deduzindo-se a quantidade retida. Com este valor obteve-se a friabilidade através da equação seguinte:

$$\text{Friabilidade (\%)} = (10 - \text{massa retida}) / 10 \times 100$$

Equação 6

3.4. Análise estatística dos dados

As experiências realizaram-se em triplicado de acordo com uma concepção experimental com um centro de gravidade (Tabelas 5 e 6). Os resultados foram analisados utilizando um programa informático de estatística (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Int. BV, USA versão 12.0)^{84, 85}. As variáveis independentes consideradas foram as descritas nas Tabelas 3 e 4, enquanto que as propriedades dos grânulos (variáveis dependentes) consideradas estão descritas na Tabela 7.

De modo a relacionar simultaneamente os dois grupos de variáveis, dependentes e independentes, começou-se por realizar a análise canónica dos resultados, a qual foi

verificada quanto ao seu nível de significância, através do teste de “ T^2 ” de Hotelling. Os parâmetros utilizados para analisar os resultados foram as medidas de extracção ($g^2_{X|U}$ e $g^2_{Y|V}$) que descrevem a parte da variância total das variáveis “X” e “Y”, a que pode ser explicada pelas correspondentes variáveis canónicas “U” e “V”; as medidas de redundância ($g^2_{X|V}$ e $g^2_{Y|U}$) para a variância partilhada das funções canónicas que descrevem a parte da variância total de um grupo de variáveis, “X” ou “Y”, que pode ser explicada pelas variáveis canónicas do outro grupo, “V” ou “U”, e as comunalidades ($d^2_{X|V}$ e $d^2_{Y|U}$) da variável que descreve a parte da variância da variável original, “X” ou “Y”, que pode ser explicada pelas variáveis canónicas do grupo oposto de variáveis^{86, 87}.

Para identificar os efeitos relevantes e verificar a existência de interacções entre as variáveis realizou-se a análise de componentes principais. A interpretação dos resultados da análise de componentes principais baseou-se na variância dos componentes principais através do conhecimento dos valores próprios da matriz de covariância da amostra.

A análise de “*clusters*” foi realizada para identificar e classificar tipos de grânulos de acordo com propriedades comuns. A abordagem para esta análise seguiu o procedimento hierárquico de divisão pelo método de aglomeração, baseado na medição do quadrado da distância euclidiana (método de Ward) entre as propriedades dos grânulos (variáveis dependentes). Para evitar a predominância de umas variáveis sobre as outras, isto é, para que todas as variáveis apresentem a mesma influência nos cálculos, foi realizada a normalização das medidas das diversas variáveis através da divisão das medidas de cada variável pelo seu desvio padrão. A interpretação da análise de “*clusters*” seguiu o critério de paragem quando a distância entre passos da análise teve um incremento elevado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Avaliação global dos resultados produzidos em ambos os equipamentos

Os valores médios das propriedades dos grânulos produzidos nos equipamentos Uniglatt e GPCG3 encontram-se apresentados na Tabela 8. Da análise dos resultados verificou-se que as propriedades dos grânulos produzidos nos dois equipamentos apresentavam algumas diferenças significativas. Nas Figuras 12 a 18 encontram-se gráficos sobre o efeito dos parâmetros estudados nas propriedades dos grânulos. Pela observação destas figuras os resultados obtidos podem ser discutidos como se segue.

4.1.1. Rendimento do Processo (Figura 15)

O rendimento do processo não evidencia estar dependente de qualquer dos parâmetros estudados. Excluindo os valores de 89,45 e 88,10% (experiências 13 e 27, respectivamente, Tabela 8), a variação observada entre 90 e 102% pode-se considerar como aceitável para um processo de granulação. Os valores obtidos para as experiências 13 e 27 (Tabela 8) podem ter sido originados por uma perda extraordinária de pós nas superfícies e nos sistemas filtrantes dos equipamentos. De facto, no decurso da parte experimental, verificou-se que os primeiros granulados de cada dia apresentavam um rendimento inferior aos restantes. Os granulados das diversas experiências foram realizados de forma alternada em vários dias, tendo ocorrido operações de limpeza mais eficazes, nomeadamente aos sistemas filtrantes, no final de cada dia. Por outro lado, no equipamento Uniglatt observa-se que os rendimentos foram de um modo geral inferiores aos obtidos no equipamento GPCG3. Esta evidência pode ser explicada pelo facto de os sistemas filtrantes nos dois equipamentos ser diferente. No equipamento Uniglatt o sistema filtrante consiste numa manga de tecido, provocando uma maior retenção de partículas, enquanto que no equipamento GPCG3 eram cartuchos de aço inox.

Tabela 8: Propriedades dos grânulos

Experiência N°		PER1 (%)		PER2 (%)		DOS (%)		SIZ (µm)		StS (µm)		TD (gcm ⁻³)		BD (gcm ⁻³)		TaD (gcm ⁻³)		Carr (%)		FLO		FRI (%)	
A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	20	95,13	98,18	0,66	0,01	97,4	93,3	246,7	137,9	133,3	85,1	1,47	1,54	0,39	0,38	0,43	0,50	7,84	24,53	0,347	0,362	5,6	27,97
2	21	97,85	98,95	1,05	0,04	99,6	97,4	318,3	177,7	165,0	115,9	1,45	1,48	0,39	0,36	0,42	0,47	7,69	24,53	0,341	0,358	1,9	15,41
3	22	95,63	99,02	0,86	0,04	101,2	96,0	440,0	131,6	243,3	78,1	1,48	1,48	0,40	0,36	0,44	0,48	9,00	25,07	0,320	0,361	0,5	27,58
4	23	94,50	95,92	2,20	0,01	98,9	112,0	251,7	144,7	136,7	93,0	1,45	1,48	0,43	0,38	0,48	0,51	9,68	24,53	0,357	0,373	5,6	18,27
5	24	95,38	102,30	1,00	0,07	98,4	103,1	328,3	213,1	171,7	143,0	1,46	1,48	0,39	0,35	0,43	0,47	9,71	24,13	0,354	0,370	2,3	12,75
6	25	92,58	99,00	1,67	2,10	98,3	111,4	571,7	137,4	378,3	202,5	1,46	1,46	0,50	0,56	0,57	0,75	12,5	25,03	0,330	0,548	0,1	8,41
7		95,08		2,45		101,1		363,3		183,3		1,46		0,47		0,51		8,24		0,341		0,6	
8		94,13		3,75		100,6		333,3		165,0		1,46		0,39		0,43		8,82		0,345		2,1	
9	26	98,98	100,08	0,68	0,20	101,4	98,9	306,7	327,3	303,3	230,5	1,45	1,46	0,40	0,39	0,44	0,49	8,91	20,27	0,339	0,370	4,1	4,01
10	27	97,00	88,10	1,75	0,02	99,1	109,6	271,7	123,6	213,3	92,2	1,46	1,48	0,38	0,39	0,43	0,51	9,62	22,65	0,366	0,367	3,6	48,34
11	28	94,50	100,65	3,36	0,02	97,3	98,8	426,7	212,1	201,7	137,5	1,46	1,47	0,49	0,36	0,55	0,46	11,0	22,40	0,317	0,365	0,6	13,02
12	29	90,50	97,66	1,16	2,36	98,9	115,9	803,3	336,6	555,0	530,3	1,44	1,46	0,44	0,53	0,48	0,65	8,79	18,79	0,272	0,359	0,3	5,78
13		89,45		0,31		100,2		935,0		638,3		1,43		0,47		0,53		10,6		0,250		0,6	
14		95,83		1,49		95,0		298,3		173,3		1,45		0,40		0,44		8,08		0,350		1,6	
15	30	97,25	99,73	25,9	0,03	100,6	112,1	320,0	113,3	256,7	101,7	1,46	1,48	0,39	0,51	0,44	0,65	11,5	22,46	0,323	0,398	3,5	23,00
16	31	93,45	101,60	1,39	0,04	98,8	98,3	346,7	193,3	171,7	132,5	1,46	1,48	0,49	0,35	0,54	0,46	9,76	24,53	0,317	0,380	1,1	14,86
17	32	95,68	98,05	0,84	0,02	100,1	101,8	318,3	140,8	220,0	102,5	1,45	1,48	0,38	0,40	0,42	0,52	8,65	23,87	0,272	0,347	2,9	21,78
18	33	93,93	100,62	1,25	0,01	98,3	99,7	323,3	164,4	183,3	103,6	1,46	1,48	0,45	0,31	0,50	0,42	10,1	26,67	0,250	0,371	2,6	25,05
19	34	95,23	99,67	1,37	0,09	89,9	105,8	526,7	121,7	563,3	163,3	1,46	1,48	0,45	0,49	0,49	0,67	7,87	27,32	0,305	0,359	1,0	26,70

A negrito a linha que reflecte o centro de gravidade da concepção experimental

A – Uniglatt; B – GPCG3

PER1 – Rendimento do Processo; PER2 - Percentagem de grânulos de diâmetro superior a 2000µm; DOS – Percentagem de substância activa; SIZ – Tamanho mediano dos grânulos; StS – Interquartilha;

TD - Densidade absoluta; BD - Densidade aparente areada; TaD - Densidade aparente batida; Carr – Índice Carr; FLO – Escoamento; FRI – Friabilidade.

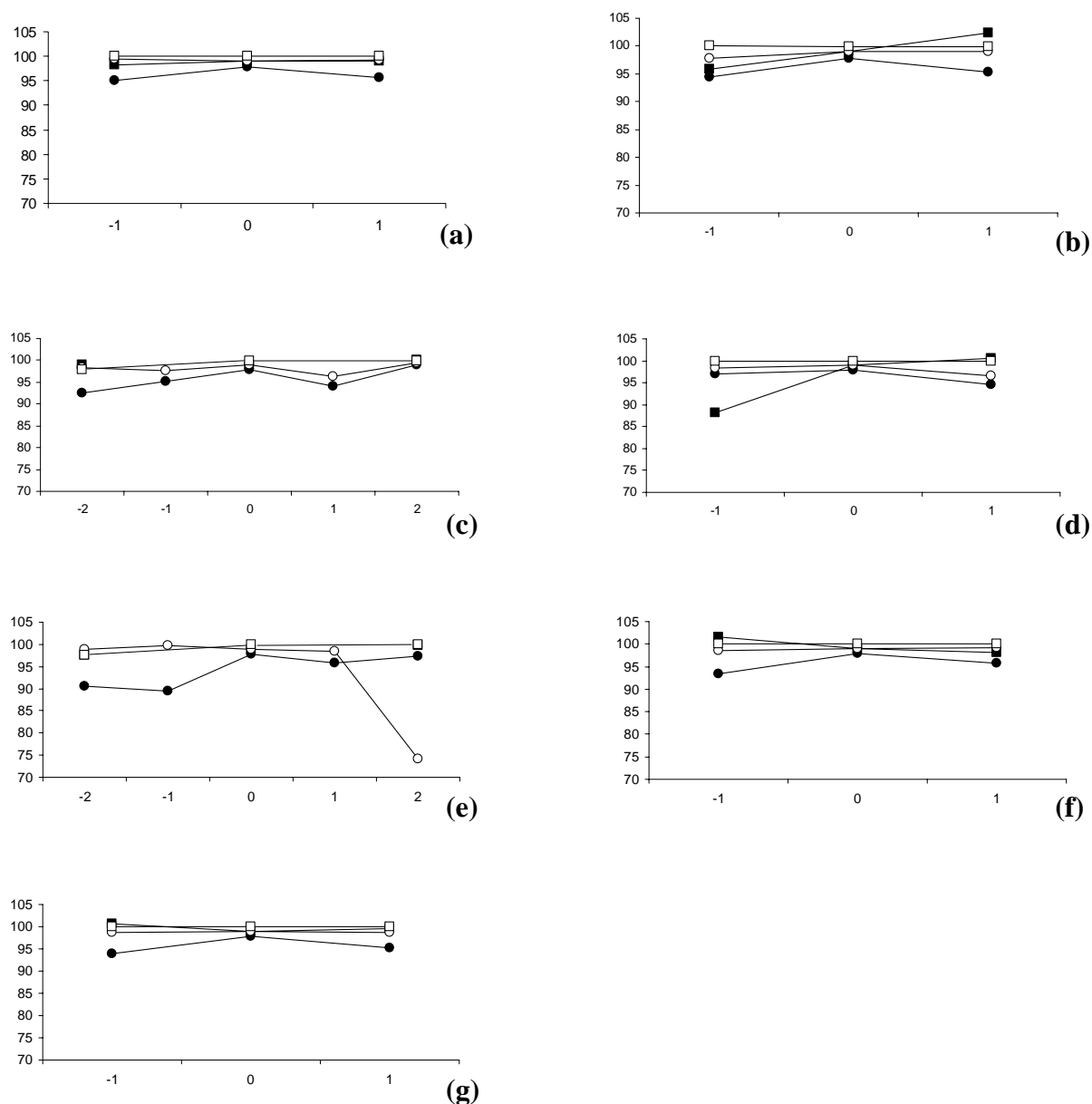


Figura 15: Efeito do nível dos parâmetros de granulação no rendimento do processo

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3) e na percentagem de grânulos acima de 2000µm de diâmetro

(○ – Uniglatt, □ – GPCG3)

a - Solubilidade da substância activa; **b** - Peso molecular de PVP, **c** - Líquido granulação (% de etanol); **d** - Débito solução de dispersão; **e** - Pressão bico de dispersão; **f** - Temperatura de entrada do ar; **g** - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em percentagem).

4.1.2. Percentagem de grânulos acima de 2000µm de diâmetro (Figura 15)

Esta propriedade apresentou uma variação significativa no equipamento Uniglatt especialmente nas experiências 8, 11 e 15 (Tabela 8) com valores de 3,75; 3,36 e 25,9%, respectivamente. Para as restantes experiências obteve-se uma variação entre 0,01 e 2,45 %. Os resultados para as experiências 11 (Tabela 8), débito elevado da solução de granulação, e

15 (Tabela 8), pressão elevada no bico de aspersão, são coerentes entre si uma vez que, em última análise, é a quantidade de água presente na bacia e uma maior eficácia de molhagem da massa de pós no momento da granulação que afecta o aumento do tamanho dos grânulos. Estas situações podem provocar o crescimento de núcleos de partículas aglomeradas que dificilmente se separam no decurso do processo originando no final grânulos com tamanhos superiores a 2000µm. Contrariamente, o resultado da experiência 8 (Tabela 8) não parece ser coerente com o processo de crescimento de núcleos. De facto, a composição do líquido de granulação nesta experiência (maior percentagem de etanol) não favorece nem inibe a dissolução das partículas, o que poderia justificar um aumento das mesmas e por sua vez uma maior percentagem de grânulos com tamanhos superiores a 2000µm. Isto é, as experiências 2 e 9 (Tabela 8), particularmente por enquadrarem os valores de 50 e 80 % de etanol, originam os resultados esperados contrariando os resultados da experiência 8 (Tabela 8).

4.1.3. Doseamento (Figura 16)

Não seria expectável a variação de um modo muito significativo para esta propriedade, uma vez que os factores considerados na concepção experimental não projectavam uma implicação significativa nesta propriedade. A variação para o doseamento deveria corresponder à considerada para a maioria das formas farmacêuticas descritas em farmacopeias internacionais, isto é, entre 95 e 105%. Para os granulados produzidos no equipamento Uniglatt verificou-se uma variação de 11,5%, com um mínimo de 89,9% para a experiência 19 (Tabela 8) e um máximo de 101,4% para a experiência 9 (Tabela 8). Contudo, os grânulos produzidos no equipamento GPCG3 apresentaram uma variação de 22,6%, com um mínimo de 93,3% para a experiência 20 (Tabela 8) e um máximo de 115,9% para a experiência 29 (Tabela 8). Uma distribuição não homogénea da substância activa pode ter ocorrido durante a produção dos grânulos neste último equipamento em consequência de problemas com a mistura ou segregação. Reportando à observação visual da parte experimental podemos afirmar que o movimento das partículas, no caso do equipamento GPCG3, se apresentava mais livre, isto é, parecia mais desorganizado. O índice de utilização relativamente à capacidade útil disponível nos dois equipamentos foi diferente. Este facto pode ter desencadeado uma possível segregação das partículas originando uma heterogeneidade na distribuição da substância activa nos vários granulados produzidos.

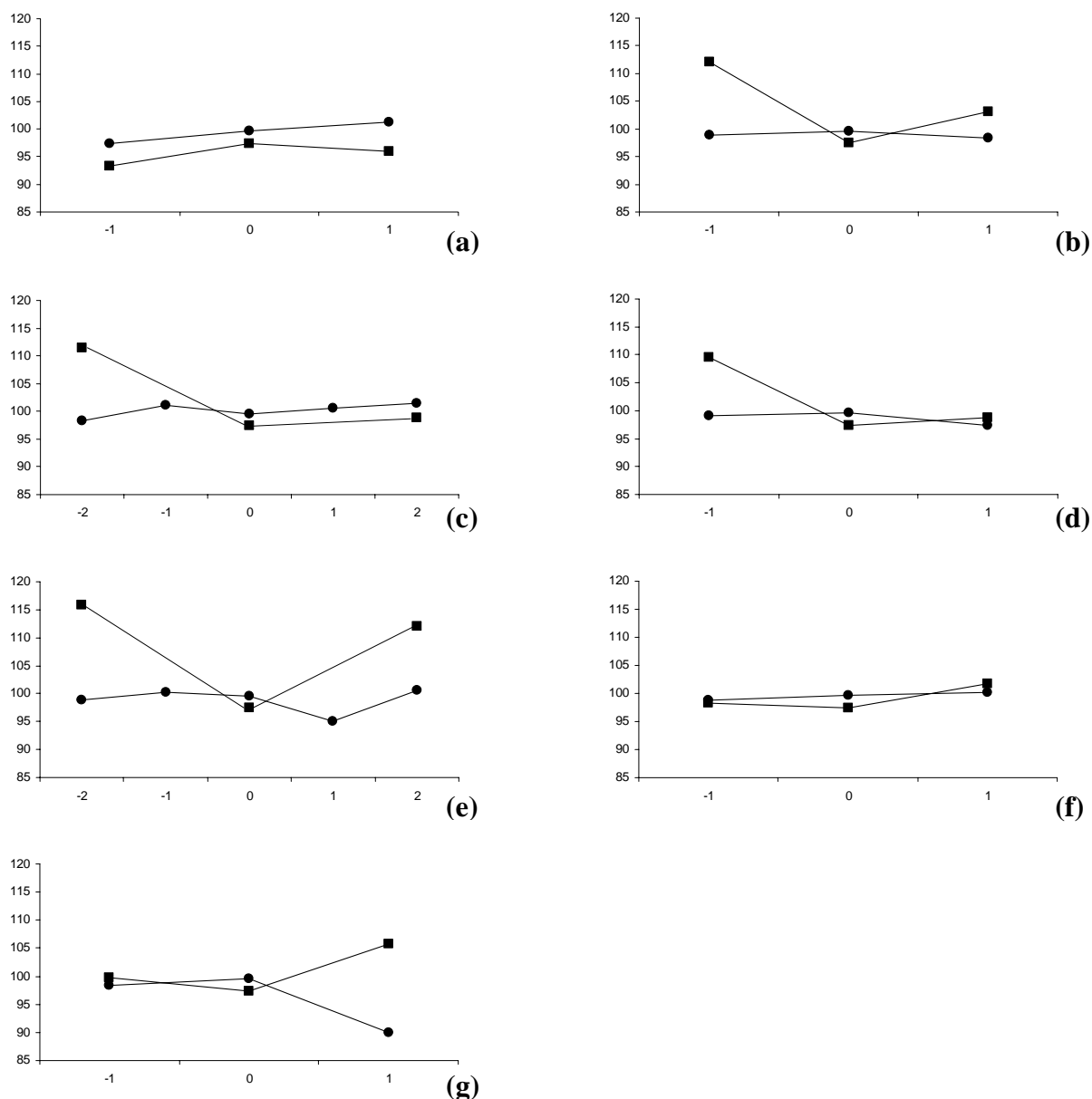


Figura 16: Efeito do nível dos parâmetros de granulação no doseamento.

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3)

a - Solubilidade da substância ativa; b - Peso molecular de PVP, c - Líquido granulação (% de etanol); d - Débito solução de granulação; e - Pressão bico de aspersão; f - Temperatura de entrada do ar; g - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em porcentagem).

4.1.4. Tamanho mediano dos grânulos e Interquartilha (Figura 17)

O tamanho mediano dos grânulos e a interquartilha, como medida de dispersão do tamanho das partículas, dão uma indicação da variação do tamanho das partículas permitindo uma avaliação do efeito dos níveis dos parâmetros do processo. Verifica-se que o tamanho dos grânulos aumenta com a solubilidade da substância ativa em água (Figura 17a). Contudo, no equipamento GPCG3 esta relação não foi tão evidente como no equipamento Uniglatt. De

facto, os resultados para a experiência 22 (Tabela 8) contrariam esta tendência. Uma possível explicação para este facto poderá ser a amplitude de solubilidades entre as substâncias activas utilizadas para cada equipamento. Enquanto que no equipamento Uniglatt a amplitude observada, diferença entre máximo e mínimo, é próxima de 100.000 vezes, no outro equipamento esta amplitude é de cerca de 1.000 vezes. Por outro lado, observou-se que o tamanho mediano dos grânulos aumentava com o aumento da massa molecular da PVP (Figura 17b) e para um maior débito do líquido de granulação (Figura 17d). Uma maior força de adesividade, proporcionada pela maior massa molecular da PVP (maior comprimento da cadeia do polímero), e uma maior quantidade de líquido de granulação disponível para molhar as partículas, podem explicar uma melhor interacção com a solução granulante, o que faz com que esta contribua para a formação de pontes mais resistentes entre as partículas e, deste modo, proporcionar o crescimento dos grânulos. Contrariamente ao indicado para os efeitos dos parâmetros “massa molecular da PVP” (Figura 17b) e “débito do líquido de granulação” (Figura 17d), verificou-se um decréscimo do tamanho mediano dos grânulos com o aumento da percentagem de etanol no líquido de granulação (Figura 17c), com o aumento da pressão do bico de aspersão (Figura 17e) e com o aumento da temperatura do ar de entrada (Figura 17f). De facto, uma menor capacidade de molhagem das partículas através de uma menor polaridade do líquido de granulação, da formação de gotas mais pequenas e de uma secagem mais eficaz justifica uma menor interacção com a solução granulante, contribuindo para a formação de pontes menos resistentes entre as partículas e, deste modo, a obtenção de grânulos mais pequenos. O efeito de diminuição do tamanho mediano dos grânulos com o aumento do caudal do ar de entrada (Figura 17g), entende-se pelo facto de as partículas estarem sujeitas a uma maior energia cinética provocando desse modo uma maior fricção entre as mesmas impedindo o crescimento dos grânulos. Este efeito observado no equipamento GPCG3, seria também o esperado para o equipamento Uniglatt, contudo o resultado da experiência 19 (Tabela 8) contraria o esperado. Uma deficiente fluidização da massa de pós, originando bolsas de ar ou canais de ar entre as partículas, impedindo um fluxo uniforme de subida e descida das partículas no interior da bacia, pode ser a causa para este acontecimento. Por observação da Figura 17 verifica-se, de uma forma consistente em toda a concepção experimental, que os valores obtidos para o tamanho mediano dos grânulos produzidos no equipamento GPCG3 são menores do que os produzidos no equipamento Uniglatt. Conforme já referido na discussão do efeito dos parâmetros sobre o doseamento dos granulados, e reportando à observação visual da parte experimental, podemos afirmar que o movimento das partículas, no caso do equipamento GPCG3, se apresentava mais livre e

consequentemente sujeito a uma maior energia cinética, provocando desse modo uma maior fricção entre as partículas impedindo o crescimento dos grânulos. De igual modo, os valores obtidos para a interquartilha, de uma forma consistente em toda a concepção experimental, são menores no equipamento GPCG3. Este facto pode estar associado à retenção de partículas nas membranas filtrantes de tecido no equipamento Uniglatt originando uma maior quantidade de partículas de menores dimensões aumentando a dispersão do tamanho dos grânulos.

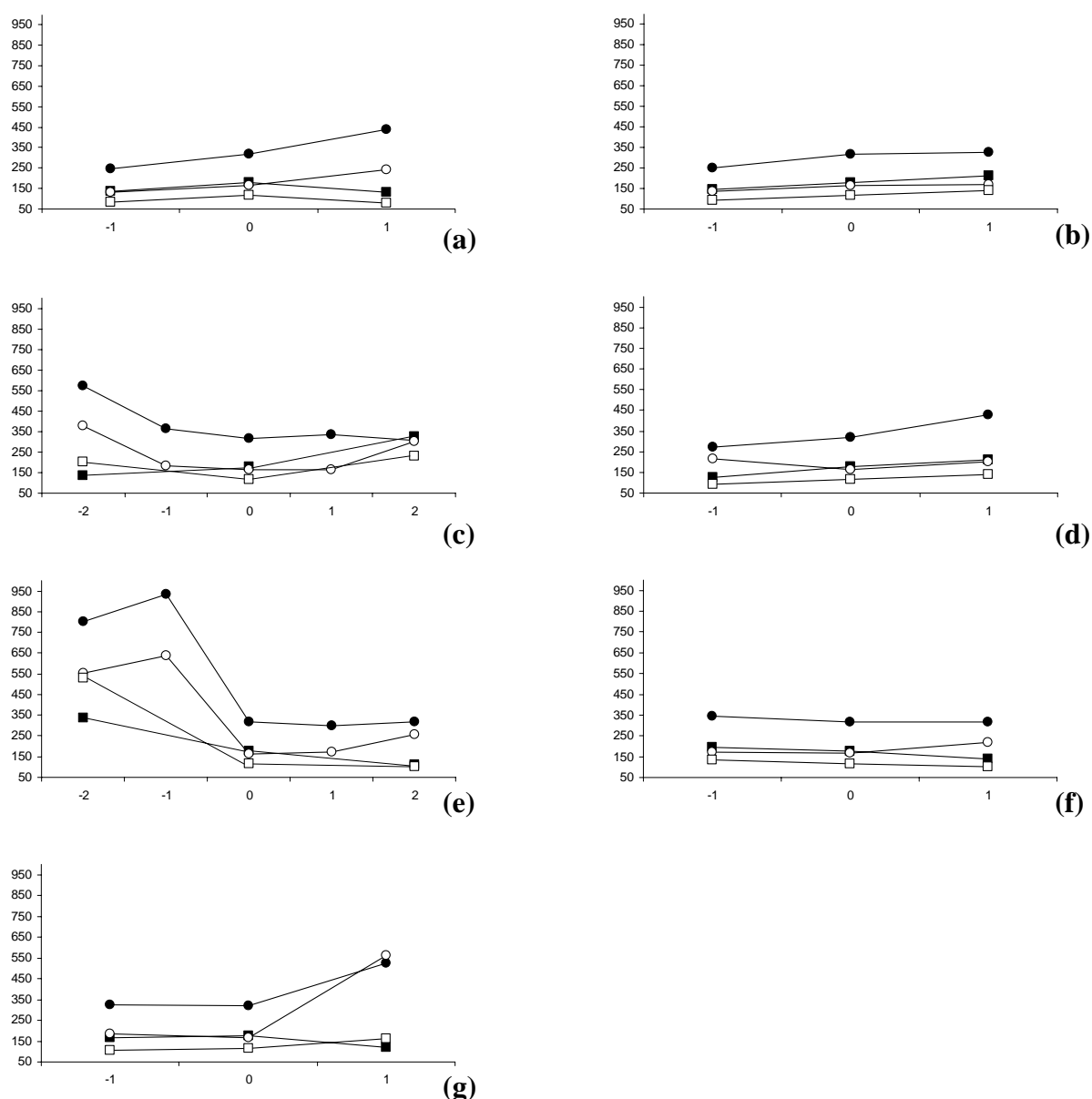


Figura 17: Efeito do nível dos parâmetros de granulação no tamanho mediano dos grânulos

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3) e interquartilha (○ – Uniglatt, □ – GPCG3).

a - Solubilidade da substância activa; b - Massa molecular de PVP, c - Líquido granulação (% de etanol); d - Débito solução de dispersão; e - Pressão bico de dispersão; f - Temperatura de entrada do ar; g - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em μm).

4.1.5. Densidade real, densidades aparente areada e aparente batida (Figura 18)

Pela observação da Figura 18 conclui-se que os parâmetros do processo não influenciam de modo significativo a densidade dos granulados produzidos.

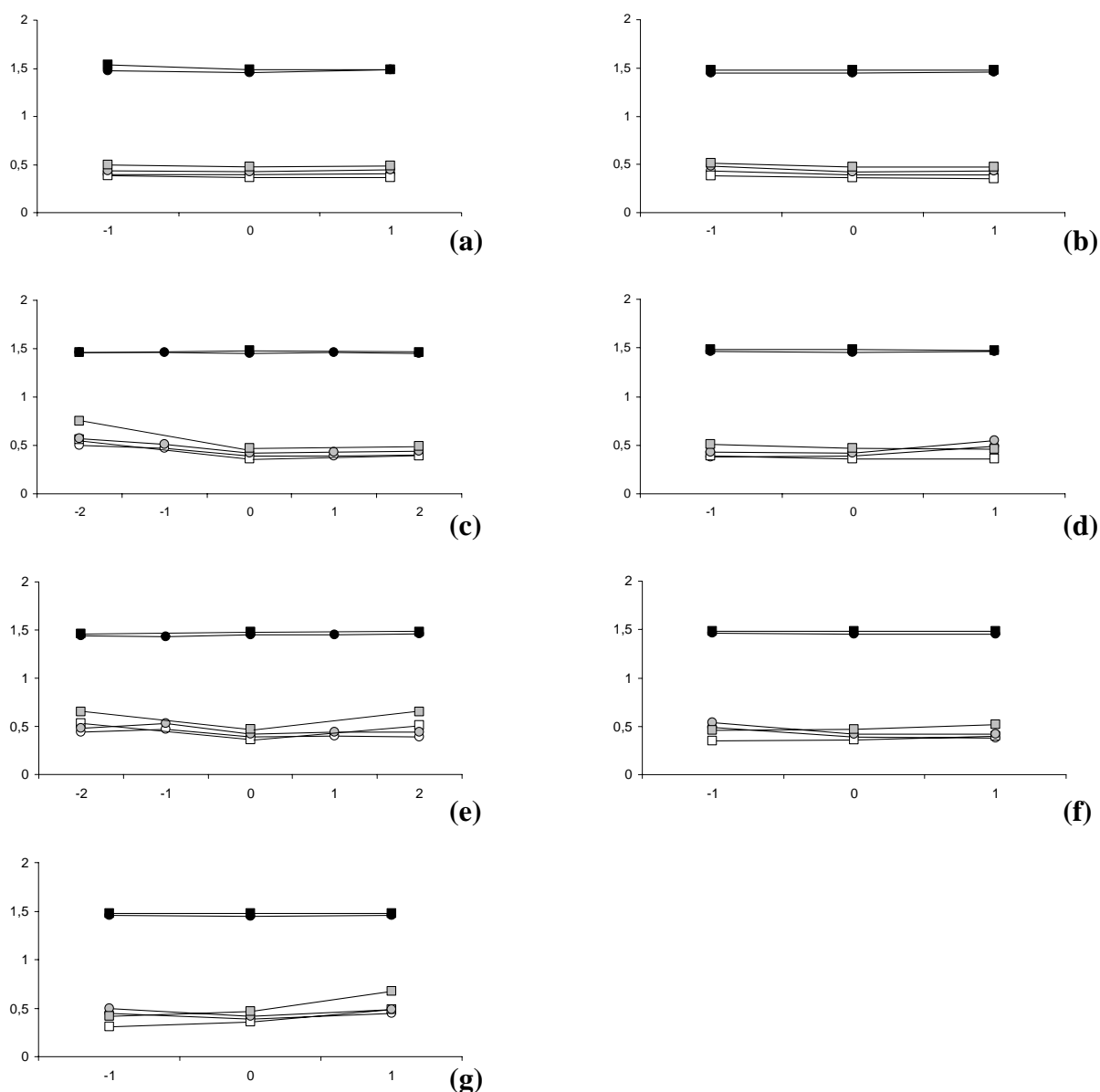


Figura 18: Efeito do nível dos parâmetros de granulação na densidade real (● – Uniglatt, ■ – GPCG3), densidade aparente areada (○ – Uniglatt, □ – GPCG3) e densidade aparente batida (● – Uniglatt, ■ – GPCG3).

a - Solubilidade da substância activa; **b** - Massa molecular de PVP, **c** - Líquido granulação (% de etanol); **d** - Débito solução de dispersão; **e** - Pressão bico de dispersão; **f** - Temperatura de entrada do ar; **g** - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em gcm⁻³).

4.1.6. Índice de Carr (Figura 19)

O índice de Carr (obtido a partir das densidades a granel e batida) fornece uma indicação sobre a compressibilidade dos granulados.

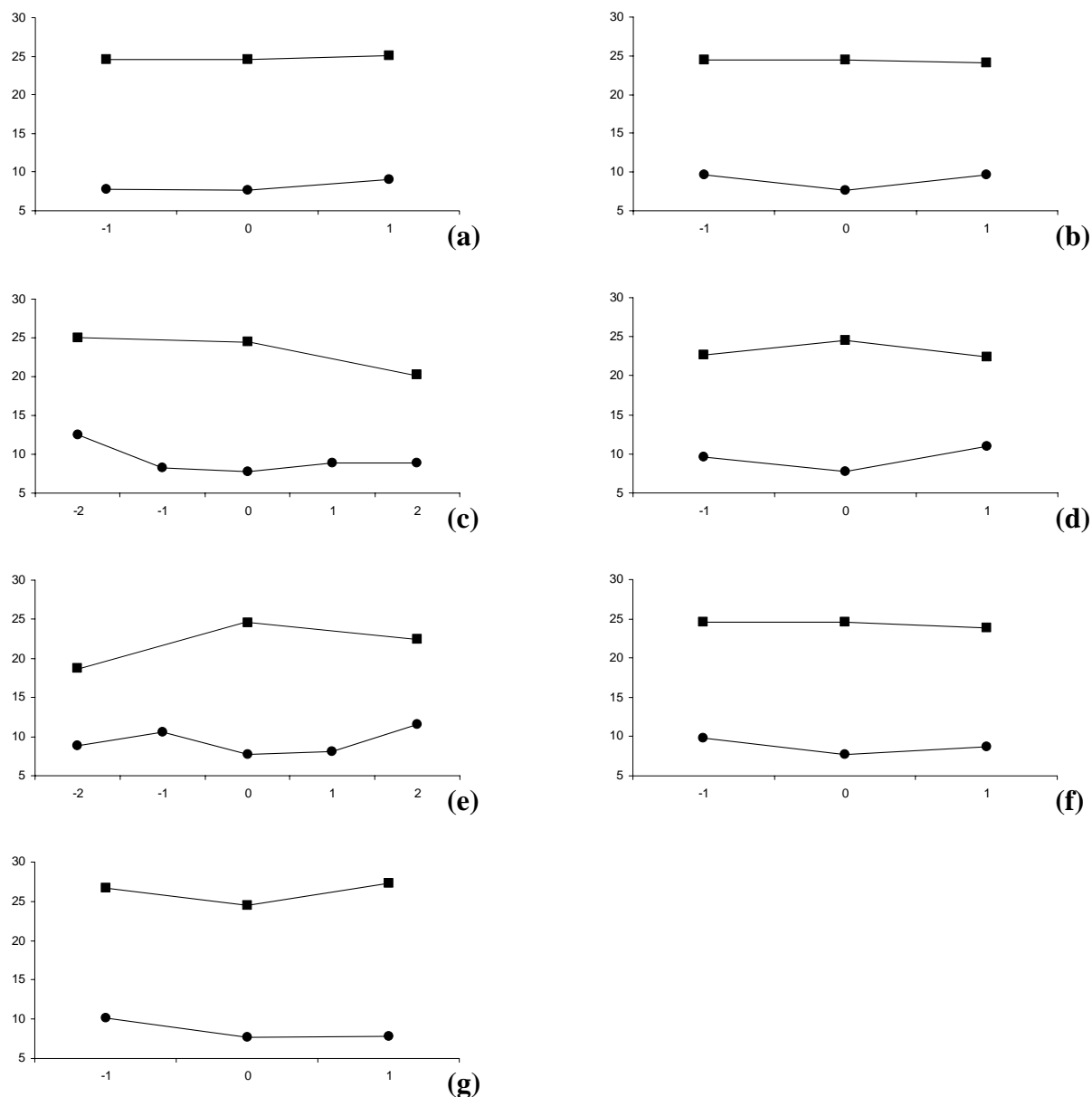


Figura 19: Efeito do nível dos parâmetros de granulação no índice de Carr

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3).

a - Solubilidade da substância activa; **b** - Peso molecular de PVP; **c** - Líquido granulação (% de etanol); **d** - Débito solução de dispersão; **e** - Pressão bico de dispersão; **f** - Temperatura de entrada do ar; **g** - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em percentagem).

Através da observação dos resultados (Figura 19a, b, d, e, f) verificou-se que o efeito dos parâmetros “Solubilidade da substância activa”, “Massa molecular da PVP”, “Débito solução de granulação”, “Temperatura de entrada do ar” e “Caudal do ar de entrada” não

parecem afectar a compressibilidade dos grânulos produzidos. Por outro lado, diminuindo a polaridade do líquido de granulação obtiveram-se granulados com melhores características de compressibilidade. Comparando os resultados obtidos para as experiências 6 e 25 (Tabela 8) com os obtidos para as experiências 9 e 26 (Tabela 8) verifica-se que uma elevada percentagem de etanol origina grânulos com menor índice de compressibilidade. Esta observação pode ser compreendida pelo facto de uma menor capacidade de solubilidade das partículas no líquido de granulação contribuir para a formação de pontes menos resistentes entre as partículas. De igual modo, aumentando a pressão aplicada ao bico de aspersão obtiveram-se granulados com melhores índices de compressibilidade. Comparando os resultados obtidos para as experiências 12 e 29 (Tabela 8) com os obtidos para as experiências 15 e 30 (Tabela 8) verifica-se que uma elevada pressão do bico origina grânulos com maior índice de compressibilidade. Esta observação pode ser compreendida pelo facto da formação de gotas mais pequenas condicionar o tamanho das partículas obtidas para dimensões mais reduzidas que, por sua vez, apresentarão um melhor índice de compressibilidade. Comparando os resultados entre os dois equipamentos verifica-se que os granulados produzidos pelo equipamento GPCG3 apresentam maiores índices de compressibilidade. Esta observação suporta-se no facto de a dimensão das partículas neste equipamento, de uma forma consistente em toda a concepção experimental, ser menor do que a dos granulados produzidos no equipamento Uniglatt. Este acontecimento permite uma maior aproximação entre as partículas favorecendo a compressibilidade.

4.1.7. Escoamento (Figura 20)

O efeito dos parâmetros do processo não evidencia uma significativa influência sobre as características de escoamento dos granulados produzidos. Contudo, verifica-se que os granulados produzidos no equipamento GPCG3 apresentam melhores características de escoamento. Esta observação pode uma vez mais ser suportada no facto de os valores da dimensão das partículas e os valores de interquartilha neste equipamento, de uma forma consistente em toda a concepção experimental, serem menores do que os obtidos para os granulados produzidos no equipamento Uniglatt. A variação encontrada para os granulados produzidos no equipamento GPCG3 foi entre 0,347 e 0,548 (experiências 32 e 28, respectivamente, Tabela 8) enquanto que para o equipamento Uniglatt foi entre 0,250 e 0,366 (experiências 13 e 10, respectivamente, Tabela 8).

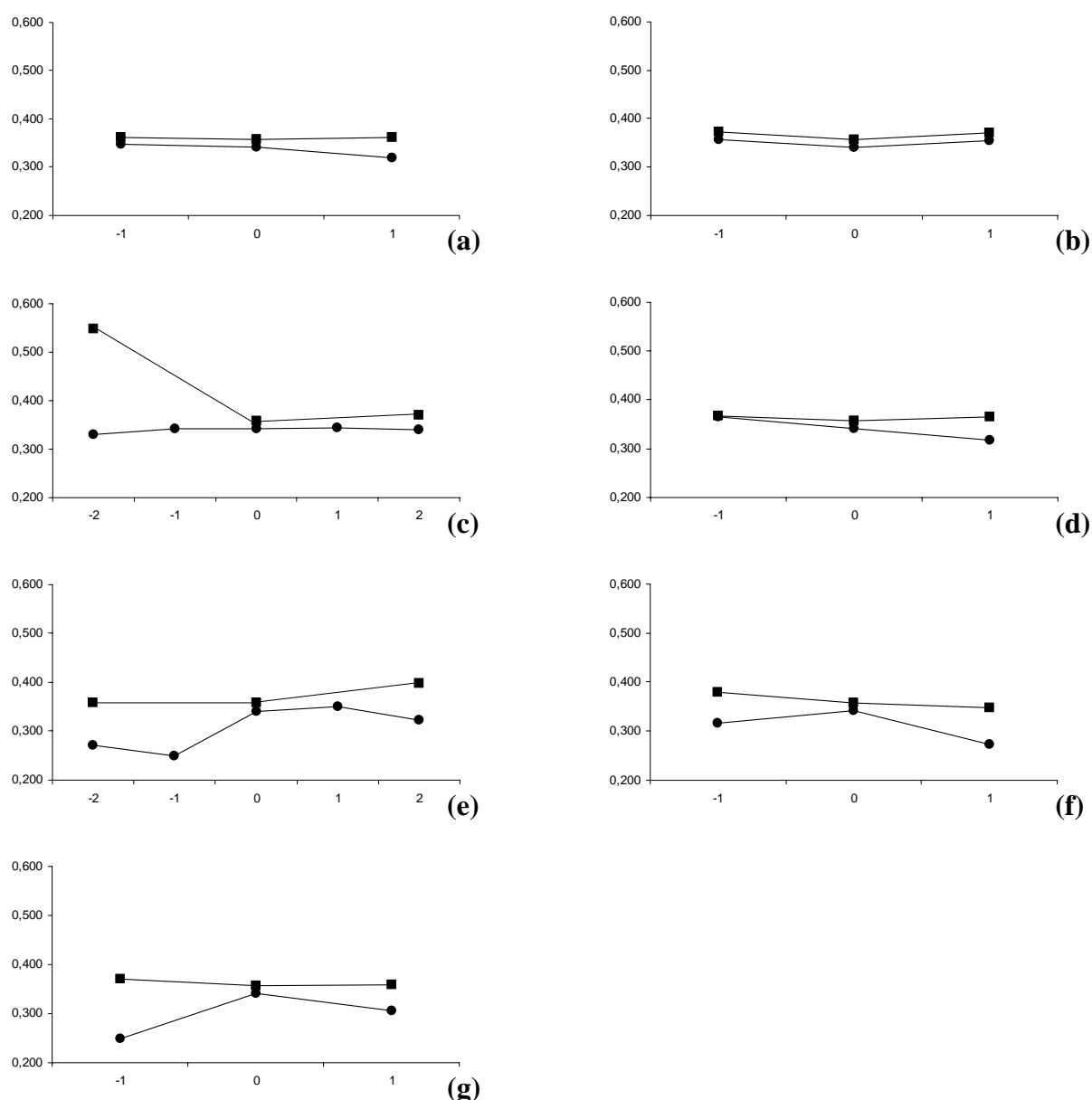


Figura 20: Efeito do nível dos parâmetros de granulação no escoamento

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3).

a - Solubilidade da substância activa; b - Peso molecular de PVP, c - Líquido granulação (% de etanol); d - Débito solução de dispersão; e - Pressão bico de dispersão; f - Temperatura de entrada do ar; g - Caudal do ar de entrada.

4.1.8. Friabilidade (Figura 21)

Verifica-se que a friabilidade dos grânulos diminui com o aumento da solubilidade da substância activa em água (Figura 21a). Entende-se esta relação uma vez que uma maior afinidade para o líquido de granulação produz ligações mais fortes entre as partículas. Contudo, esta relação não foi evidente no equipamento GPCG3.

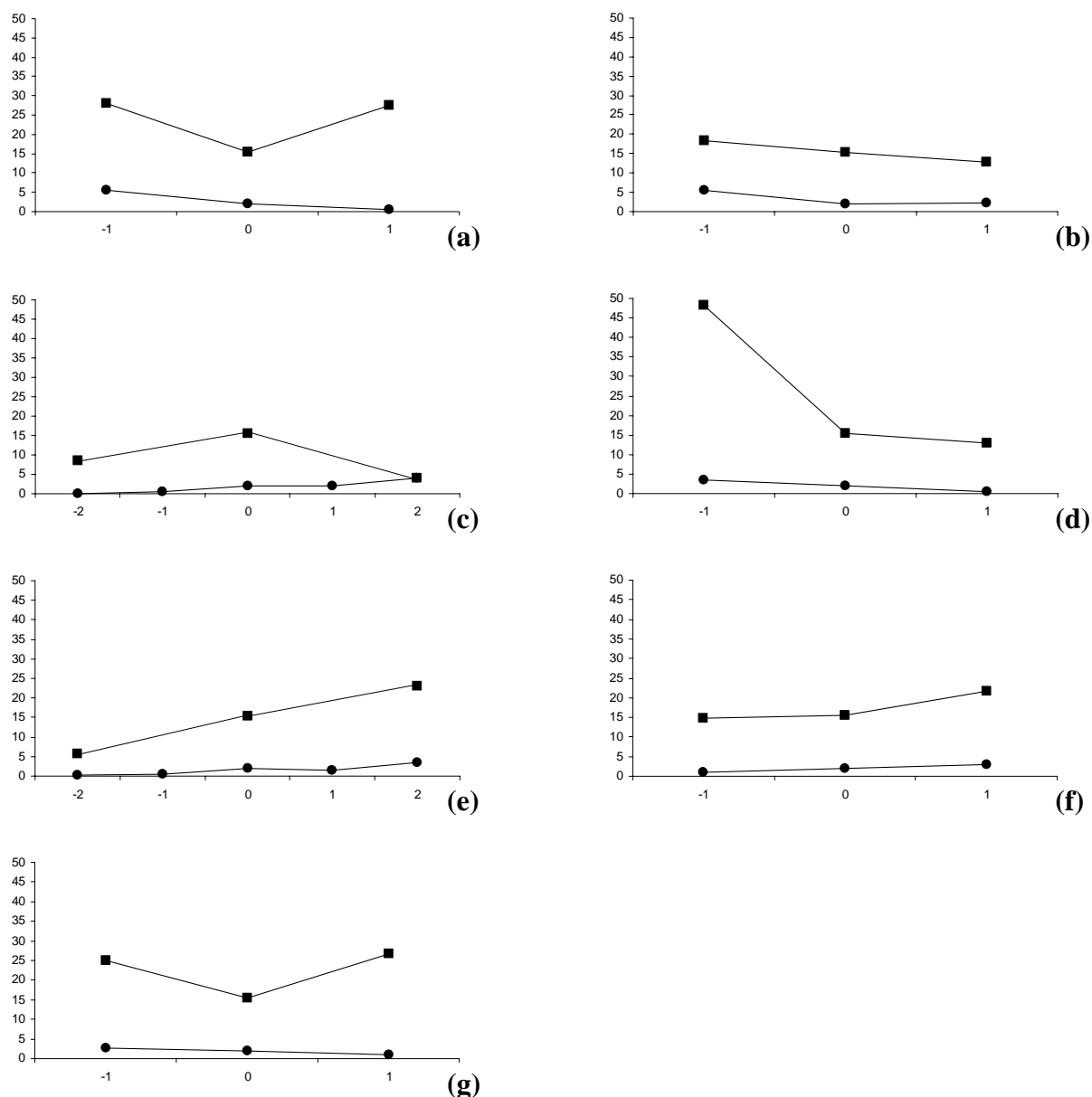


Figura 21: Efeito do nível dos parâmetros de granulação na friabilidade

(● – Uniglatt, ■ – GPCG3).

a - Solubilidade da substância activa; **b** - Peso molecular de PVP, **c** - Líquido granulação (% de etanol); **d** - Débito solução de dispersão; **e** - Pressão bico de dispersão; **f** - Temperatura de entrada do ar; **g** - Caudal do ar de entrada (Valores das ordenadas em percentagem).

Os resultados para a experiência 22 (Tabela 8) contrariam esta tendência. Uma possível explicação para este facto, como já referido na discussão dos resultados do tamanho mediano dos grânulos, poderá ser a amplitude de solubilidades entre as substâncias activas utilizadas para cada equipamento (próxima de 100.000 vezes para o equipamento Uniglatt e cerca de 1.000 vezes para o equipamento GPCG3). De igual modo, o aumento da massa molecular da PVP diminui a friabilidade dos grânulos produzidos (Figura 21b). Uma maior força de adesividade, conferida por uma PVP de cadeia maior, origina grânulos com ligações

mais resistentes entre as partículas tornando-os menos friáveis. O aumento da percentagem de etanol na composição do líquido de granulação conduz a resultados de friabilidade mais elevados (Figura 21c). Embora esta tendência não se tenha verificado no equipamento GPCG3 (experiência 26, Tabela 8) é compreensível que uma menor capacidade em dissolver as partículas por parte do líquido de granulação resulte em grânulos mais friáveis. A obtenção de grânulos menos friáveis para um débito de solução de granulação mais elevado (Figura 21d) entende-se pelo facto de uma maior quantidade de líquido de granulação disponível para molhar as partículas favorecer o crescimento dos grânulos tornando-os mais coesos. O mesmo efeito sobre a friabilidade dos grânulos é conseguido com uma menor pressão no bico de aspersão (Figura 21e). Por outro lado, um aumento da temperatura de entrada do ar, ao favorecer uma secagem mais rápida durante a fase de granulação, impede que as ligações entre as partículas se fortaleçam na fase de crescimento dos núcleos, tornando-os menos coesos (Figura 21f). Comparando os resultados entre os dois equipamentos verifica-se que os granulados produzidos pelo equipamento GPCG3 apresentam valores de friabilidade mais elevados de uma forma consistente em toda a concepção experimental. Conforme já referido, e reportando à observação visual da parte experimental, podemos afirmar que o movimento das partículas, no caso do equipamento GPCG3, se apresentava mais livre e consequentemente sujeito a uma maior energia cinética, provocando desse modo uma maior fricção entre as partículas conferindo-lhes uma maior friabilidade.

4.2. Avaliação estatística dos resultados produzidos no equipamento Uniglatt

4.2.1. Análise canónica

A Tabela 9 apresenta os resultados da aplicação da análise canónica aos granulados produzidos no equipamento Uniglatt.

A significância da análise canónica para o esquema experimental realizado foi elevada tendo em atenção os valores do teste “ T^2 ” de Hotelling (179,1; Tabela 9) e da aproximação à distribuição de “F” (69,5 é superior a 3,51; Tabela 9). Os resultados experimentais foram analisados em bruto e após normalização (que se obteve através da subtracção e da divisão de cada valor pelo média e desvio padrão de cada variável correspondente). Verificou-se que a

normalização dos dados não apresentou qualquer melhoria no resultado das análises pelo que foram considerados os resultados em bruto. A qualidade do estudo pode também ser verificada pelos valores das medidas de extracção ($g^2_{X|U}=1,00$ e $g^2_{Y|V}=0,78$; Tabela 9). Estes resultados reforçam a significância das variáveis canónicas ao reflectirem adequadamente as variáveis independente (X) e dependente (Y). Por outro lado, um valor de 52 % apresentado pela medida de redundância “ $g^2_{Y|U}$ ” (Tabela 9), reflecte a capacidade do estudo predizer com confiança as propriedades dos grânulos a partir dos factores estudados.

Tabela 9: Resultados da análise canónica

Significância das variáveis canónicas ($p<0.01$)		
Hotelling $T^2 = 179,1$	Aproximação a $F = 69,5$	$F_{(7;49;0,001)}=3,51$
Medidas de extracção	Medidas de redundância	
$g^2_{X U} = 1,00$	$g^2_{X V} = 0,61$	
$g^2_{Y V} = 0,78$	$g^2_{Y U} = 0,52$	
Comunalidades para o grupo X	Comunalidades para o grupo Y	
$d^2_{\text{Pressão bico aspersão} V} = 0,891$	$d^2_{\text{Rendimento processo} U} = 0,698$	
$d^2_{\text{Solubilidade} V} = 0,860$	$d^2_{\text{Densidade aparente areada} U} = 0,608$	
$d^2_{\text{PVP} V} = 0,728$	$d^2_{\text{Densidade aparente batida} U} = 0,567$	
$d^2_{\text{Líquido granulação} V} = 0,718$	$d^2_{\text{Porcentagem grânulos acima 2000 } \mu\text{m} U} = 0,535$	
$d^2_{\text{Caudal ar entrada} V} = 0,551$	$d^2_{\text{Friabilidade} U} = 0,533$	
$d^2_{\text{Débito solução granulação} V} = 0,540$	$d^2_{\text{Densidade real} U} = 0,530$	
$d^2_{\text{Temperatura entrada do ar} V} = 0,389$	$d^2_{\text{Escoamento} U} = 0,482$	
	$d^2_{\text{Tamanho mediano grânulos} U} = 0,440$	
	$d^2_{\text{Carr} U} = 0,204$	

Com base na qualidade do estudo podem fazer-se os seguintes comentários relativamente às comunalidades ($d^2_{X|V}$ e $d^2_{Y|U}$, Tabela 9) que reflectem a importância relativa do estudo.

Relativamente ao grupo das variáveis independentes, “X”, a solubilidade da substância activa ($d^2_{\text{Solubilidade}|V} = 0,860$; Tabela 9) e a pressão de ar atomizado ($d^2_{\text{Pressão bico aspersão}|V} = 0,891$; Tabela 9) são os factores que mais afectam as propriedades dos grânulos. De facto, a técnica de granulação a húmido sugere que quanto maior for a afinidade da substância activa para os outros materiais, especialmente para o líquido de granulação, melhor será o resultado na obtenção de grânulos. Consequentemente, a solubilidade da substância activa no líquido de granulação é de extrema importância para a qualidade final dos grânulos. O método de granulação a húmido é um processo complexo e, entre outros fenómenos, pode ocorrer o

humedecimento dos materiais com possível dissolução parcial da substância activa na solução de granulação com o desenvolvimento de ligações líquidas. Finalmente, durante a secagem dos grânulos, com a evaporação do líquido de granulação, fortes ligações sólidas podem ocorrer. De modo a obter uma boa distribuição do líquido de granulação sobre a massa de pó a granular é importante que este se divida em pequenas gotas. Por este motivo, não foi surpreendente encontrar o valor de “ $d^2_{\text{Pressão bico aspersão}|\text{V}} = 0,891$ ” (Tabela 9). A pressão de ar atomizado no bico de aspersão da solução de granulação afecta inversamente o tamanho e directamente o número de gotas formadas. Assim, a aglomeração do pó a granular torna-se mais eficiente com um aumento da dispersão das gotas o que consequentemente aumenta a superfície de pó atingida com a solução de granulação.

Quanto à solubilidade das substâncias activas (experiências 1 a 3, Tabela 8) o rendimento do processo foi superior para uma solubilidade mediana. Verificou-se que o processo foi sensível ao aumento de solubilidade da substância activa por observação do aumento do tamanho mediano dos grânulos. Os factores que melhor reflectem a compactibilidade das partículas, como por exemplo as densidades e a friabilidade, são favorecidos com o aumento da solubilidade. Por outro lado, quanto menor a solubilidade, maior o escoamento e menor a compressibilidade dos grânulos (reflectido pelas propriedades “Índice de Carr” e “Escoamento”).

O efeito da pressão de ar atomizado tem o maior impacto nas propriedades dos grânulos. Uma observação preliminar dos resultados mostra que existe uma pressão óptima para a produção de grânulos com as melhores propriedades (cerca de 2 bar, centro de gravidade). Quando a pressão se afasta de 2 bar, aumenta ou diminui, o rendimento, a percentagem de partículas grandes, o tamanho e a dispersão do tamanho dos grânulos são afectados negativamente. Os valores das densidades (experiências 2 e 12 a 15, Tabela 8) não são afectados de um modo definido por uma alteração na pressão de ar atomizado. Os valores de índice de Carr e escoamento confirmam que a experiência do centro de gravidade apresenta os melhores resultados.

As comunalidades para o tipo da PVP e para a composição da solução de granulação ($d^2_{\text{PVP}|\text{V}} = 0,728$ e $d^2_{\text{Líquido granulação}|\text{V}} = 0,718$; Tabela 9) são as que se destacam de seguida. A PVP foi utilizada como um exemplo típico de um agente aglutinante, variando a sua massa molecular e o comprimento da cadeia molecular. Analisando os resultados (experiências 2, 4 e

5, Tabela 8), verifica-se que os melhores grânulos foram produzidos com a PVP de tamanho mediano de cadeia molecular. A qualidade dos grânulos é confirmada pelos valores do rendimento, densidades, índices de Carr e reduzida friabilidade. Não é de surpreender que associado ao efeito da PVP esteja o efeito da composição do líquido de granulação ($d^2_{\text{Líquido granulação}|\text{V}} = 0,718$; Tabela 9) uma vez que esta solução foi utilizada para dissolver a PVP. Quanto mais solubilizado estiver o aglutinante melhor será o envolvimento das partículas e mais uniforme a distribuição deste durante a dispersão da solução de granulação. Por outro lado, o humedecimento das superfícies através da dispersão do líquido de granulação é um processo complexo. Em consequência, as características dos grânulos dependem da polaridade desta solução. Para uma alta percentagem de água o tamanho dos grânulos tende a aumentar incluindo a formação de grandes aglomerados (experiências 2 e 6 a 9, Tabela 8). Contudo, estes granulados apresentaram uma boa resistência mecânica, como se pode verificar pelos valores das densidades e da reduzida friabilidade. Em oposição, uma percentagem alta de etanol na composição do líquido de granulação produziu grânulos mais pequenos e mais friáveis.

Finalmente, em grau de importância na contribuição para as propriedades dos grânulos, aparecem os valores das comunalidades ($d^2_{\text{Débito solução granulação}|\text{V}} = 0,540$ e $d^2_{\text{Caudal ar entrada}|\text{V}} = 0,551$; Tabela 9). De facto, as variações no débito da solução de granulação reflectiram-se com pequenas modificações nas propriedades dos grânulos. Verificou-se, no entanto, um pequeno aumento no tamanho dos grânulos e uma diminuição de friabilidade com o aumento do débito da solução de granulação (experiências 2, 10 e 11, Tabela 8). No que diz respeito ao caudal de ar de entrada, as pequenas alterações nas propriedades dos grânulos são similares (experiências 2, 18 e 19, Tabela 8). A temperatura do ar de entrada ($d^2_{\text{Temperatura entrada do ar}|\text{V}} = 0,389$; Tabela 9) foi considerada como um factor de pouca importância. Provavelmente, para a gama de temperatura em que decorreram as experiências as propriedades dos grânulos não foram afectadas (experiências 2, 16 e 17, Tabela 8).

Relativamente ao grupo das variáveis dependentes, “Y” (Tabela 9), os valores de “ d^2 ” podem ser utilizados para seleccionar propriedades que possam prever o processo. De acordo com os resultados obtidos, o rendimento do processo de granulação ($d^2_{\text{Rendimento processo}|\text{U}} = 0,698$; Tabela 9) reflecte a afinidade dos materiais e as condições do processo para promover a aglomeração das partículas. A percentagem de grânulos acima dos 2000 μm

($d^2_{\text{Percentagem grânulos acima } 2000 \mu\text{m}}|U=0,535$; Tabela 9) revela-se menos importante, no entanto, esta propriedade reflecte a possibilidade de o processo não estar controlável. Os valores encontrados para as diferentes densidades são também bons indicadores da qualidade do processo. Assim, a densidade aparente areada, a densidade aparente batida e a densidade real ($d^2_{\text{Densidade aparente areada}}|U=0,608$; $d^2_{\text{Densidade aparente batida}}|U=0,567$ e $d^2_{\text{Densidade real}}|U=0,530$; Tabela 9) são propriedades fiáveis para prever a qualidade do processo de granulação. O escoamento e o tamanho dos grânulos ($d^2_{\text{Escoamento}}|U=0,482$ e $d^2_{\text{Tamanho mediano grânulos}}|U=0,440$; Tabela 9) revelaram pouco significado para caracterizar o processo. Finalmente, a compressibilidade dos grânulos, revelada pelo índice de Carr ($d^2_{\text{Carr}}|U=0,204$; Tabela 9), não deve ser utilizada para diferenciar os grânulos uma vez que estes índices não contribuem para diferenciar as propriedades dos grânulos, logo a qualidade do processo.

4.2.2. Análise de componentes principais

Os resultados da aplicação dos componentes principais aos granulados produzidos no equipamento Uniglatt encontram-se na Tabela 10.

**Tabela 10: Matriz com os resultados da análise de componentes principais
(4 componentes extraídos de 7)**

Variáveis	Componente Principal 1	Componente Principal 2	Componente Principal 3	Componente Principal 4
SOL	-0,7264	-0,1635	0,0415	0,0000
PVP	-0,0333	-0,0215	0,9652	0,0000
GS	0,7046	-0,2235	0,0443	0,0000
GR	0,0000	0,0000	0,0000	0,8814
AP	0,0791	0,8952	0,1283	0,0000
IT	0,0000	0,0000	0,0000	-0,4725
IAR	0,1005	-0,3539	0,2202	0,0000

A análise dos componentes principais foi utilizada para identificar os principais efeitos dos factores estudados (Tabela 3) e para verificar as interações entre as variáveis. O resultado do estudo revela importância para apenas quatro factores dos sete considerados na concepção experimental. O primeiro componente principal identificou uma relação inversa entre a solubilidade da substância activa e as características hidrofílicas da solução de granulação. Quanto mais solúvel for a substância activa no líquido de granulação melhor será

a qualidade dos grânulos obtidos. A fase de nucleação, durante o complexo processo de granulação, realizar-se-á de um modo mais fácil e eficiente e os grânulos resultantes serão mais homogêneos relativamente ao seu tamanho. O segundo componente principal reflecte a importância da pressão de ar atomizado no bico de aspersão da solução de granulação. Quanto maior for a pressão de ar mais pequeno é o tamanho das gotas da solução de granulação para um determinado débito da solução, tendo como consequência um melhor humedecimento da massa de pó a granular. A PVP torna-se relevante pelo terceiro componente principal. Na condição de igual concentração para o agente aglutinante, a viscosidade da solução de granulação aumenta com o aumento da massa molecular da PVP, bem como a sua capacidade de aglomeração. Finalmente, como quarto componente, apareceu o débito da solução de granulação. O tamanho das gotas de solução de granulação depende do débito da mesma. Para uma dada pressão de ar atomizado, um aumento do débito da solução de granulação aumenta o tamanho das gotas o que favorece o humedecimento da massa de pó a granular.

4.2.3. Análise de “clusters”

Os resultados da análise de “clusters” realizada aos granulados produzidos no equipamento Uniglatt para identificar grupos de grânulos encontram-se na Tabela 11 e a imagem do dendrograma resultante na Figura 22. O critério utilizado para determinação do número final de “clusters” baseou-se no maior incremento resultante da diferença de valores entre os coeficientes calculados para cada passo da análise (Tabela 11). Comparando os valores consecutivos dos coeficientes verificou-se que o maior incremento entre coeficientes se verificou para a formação de dois “clusters” [$100 \times (2,809 - 1,680) / 1,680 = 67,2\%$] enquanto os restantes “clusters” foram formados com incrementos bastante inferiores. A Tabela 12 apresenta os resultados de determinação dos centros dos “clusters” e identifica as propriedades dos grânulos (Tabela 8 – variáveis dependentes) que melhor caracterizam cada um dos “clusters”. A parte final da Tabela 12, através de testes de significância de ANOVA, identifica as propriedades “Rendimento do Processo”, “Percentagem de substância activa”, “Tamanho mediano dos grânulos”, “Densidade absoluta”, “Escoamento” e “Friabilidade” como as variáveis mais significativas (probabilidade $< 0,1$) para reflectirem as características dos “clusters”. As diversas variáveis apresentam valores diferentes no centro de cada “cluster” final. Esta evidência realça a importância das variáveis em cada um dos “clusters”

como, por exemplo, a variável “Rendimento do Processo” que tem um valor mais elevado para o “*cluster 1*” do que para o “*cluster 2*”.

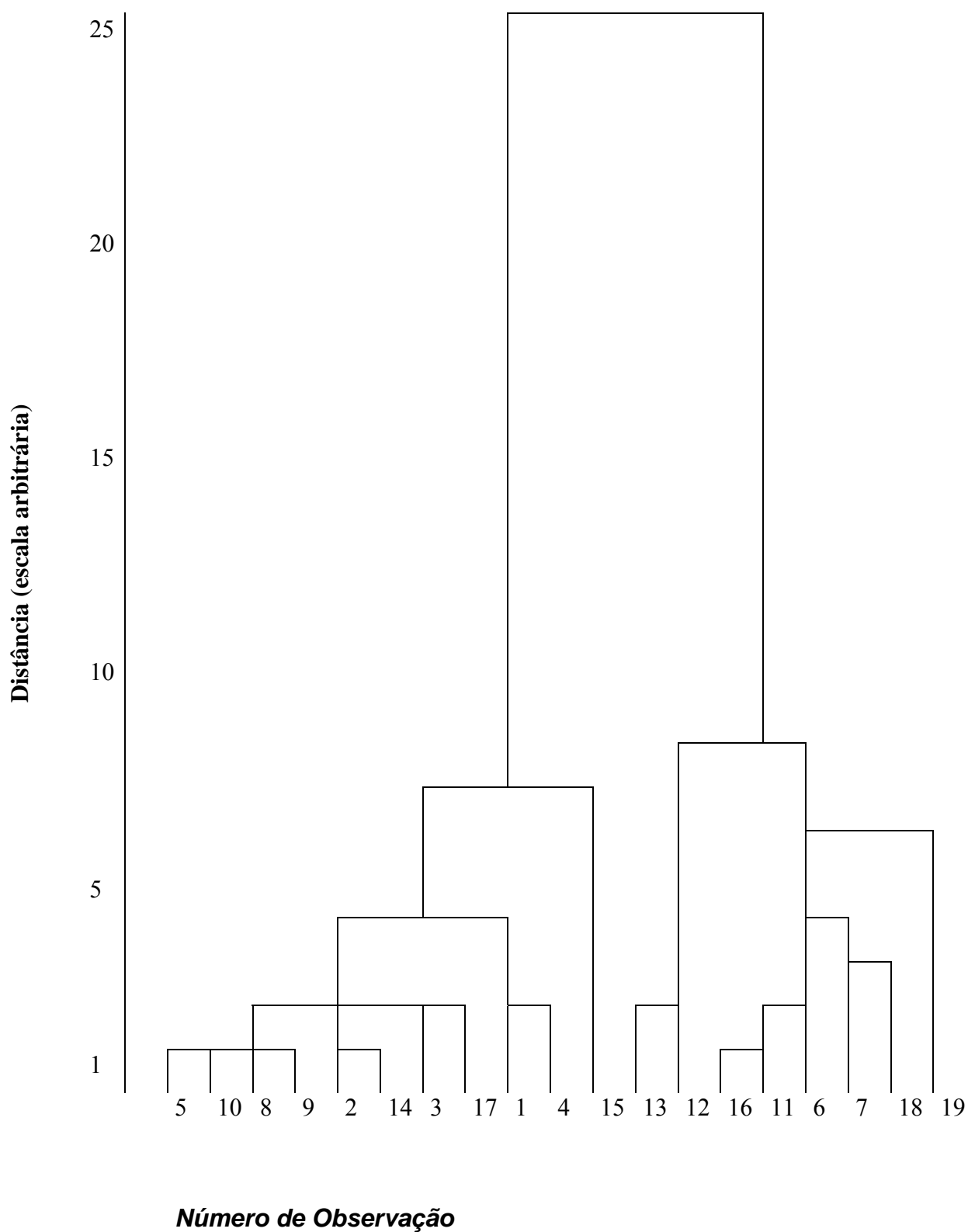


Figura 22: Dendrograma resultante da análise de “cluster”.

Tabela 11: Análise de “clusters” pelo procedimento hierárquico de aglomeração usando o método de Ward ⁽¹⁾

Passos	Combinação de “Clusters”		Coeficientes ⁽²⁾	Momento do aparecimento da ramificação		Próximo passo
	“Cluster” 1	“Cluster” 2		“Cluster” 1	“Cluster” 2	
1	5	10	0,000	0	0	3
2	11	16	0,008	0	0	8
3	5	8	0,022	1	2	5
4	2	14	0,036	0	0	9
5	5	9	0,076	3	0	9
6	12	13	0,126	0	0	17
7	1	4	0,185	0	0	14
8	6	11	0,247	0	2	13
9	2	5	0,312	4	5	11
10	3	17	0,381	0	0	11
12	2	3	0,462	9	10	14
13	7	18	0,565	0	0	13
14	6	7	0,701	8	12	15
15	1	2	0,840	7	11	16
16	6	19	1,077	13	0	17
17	1	15	1,351	14	0	18
18	6	12	1,680	15	6	18
19	1	6	2,809	16	17	0

⁽¹⁾ A Tabela mostra os 19 passos da aglomeração incluindo os indivíduos que são combinados em cada passo. A combinação de indivíduos ou de “clusters” inicia-se a partir dos mais similares.

⁽²⁾ Distância entre dois indivíduos ou “clusters” a combinar baseada no quadrado da distância Euclidiana.

Tabela 12: Resultados da análise “clusters” pelo procedimento não hierárquico com base nos pontos centrais dos resultados da análise de “clusters” pelo procedimento hierárquico.

Centros dos resultados da análise de <i>clusters</i> pelo procedimento hierárquico.										
Cluster	PER1	PER2	Assay	SIZ	TD	BD	TaD	Carr	FLO	FRI
	(%)	(%)	(%)	(μm)	(gcm ⁻³)	(gcm ⁻³)	(gcm ⁻³)	(%)		(%)
Centros dos <i>clusters</i> iniciais ⁽¹⁾										
1	95,1	0,66	97,4	270	1,47	0,39	0,43	7,84	0,347	5,60
2	89,5	0,31	100,2	1190	1,43	0,47	0,53	10,6	0,250	0,60
Centros dos <i>clusters</i> finais ⁽²⁾										
1	95,4	3,14	99,1	420	1,46	0,42	0,47	9,44	0,329	2,42
2	91,7	0,95	96,3	990	1,44	0,45	0,50	9,09	0,291	0,63
Testes de significância (ANOVA) das diferenças entre os centros dos “ <i>clusters</i> ” ⁽³⁾										
	“Cluster”		Erro							
	Quadrado médio	Grau de liberdade	Quadrado médio	Grau de liberdade	Valor de F		Probabilidade			
PER1	3,46×10 ¹	1	3,61×10 ⁰	17	9,589		0,007			
PER2	1,22×10 ¹	1	3,33×10 ¹	17	0,367		0,553			
Assay	1,98×10 ¹	1	6,31×10 ⁰	17	3,136		0,094			
SIZ	8,19×10 ⁵	1	1,12×10 ⁴	17	72,86		0,000			
TD	6,00×10 ⁻⁴	1	8,00×10 ⁻⁵	17	7,080		0,016			
BD	2,60×10 ⁻³	1	1,71×10 ⁻³	17	1,522		0,234			
TaD	2,80×10 ⁻³	1	2,36×10 ⁻³	17	1,174		0,294			
Carr	3,22×10 ⁻¹	1	1,82×10 ⁰	17	0,177		0,680			
FLO	3,77×10 ⁻³	1	1,15×10 ⁻³	17	3,272		0,088			
FRI	8,05×10 ⁰	1	2,62×10 ⁰	17	3,069		0,098			

⁽¹⁾ Calculados pelo procedimento hierárquico e usados como pontos centrais para o procedimento não hierárquico;

⁽²⁾ Calculados pelo procedimento não hierárquico;

⁽³⁾ A parte final da tabela permite a interpretação dos resultados.

Deste modo, o “*cluster 1*” é caracterizado pelas variáveis “Rendimento do Processo”, “Percentagem de substância activa”, “Escoamento” e “Friabilidade”, enquanto o “*cluster 2*” é caracterizado pela variável “Tamanho mediano dos grânulos”. A variável “Densidade absoluta”, apesar de ser considerada significativa pelo teste de significância da ANOVA com uma probabilidade de 0,016 (Tabela 12), não apresenta uma diferença de valores elevada entre os dois “*clusters*” pelo que esta propriedade não serve para a caracterização dos mesmos.

5. CONCLUSÕES

5.1. Sobre a concepção experimental

A concepção factorial, ao tornar possível estudar um número ilimitado de factores e as suas interacções ao mesmo tempo, revela ser uma ferramenta bastante útil para se aplicar a processos complexos, como é o caso da granulação por leito fluidizado.

As concepções factoriais especiais oferecem uma maior flexibilidade porque permitem a adição de mais pontos experimentais ao longo dos eixos de cada variável, contrariamente ao que se passa na concepção factorial ordinária. Nesta, o número de níveis para cada factor deve ser fixo de início e devem-se realizar algumas experiências preliminares para garantir que a fórmula final esteja englobada no espaço factorial considerado.

A concepção com um centro de gravidade, relativamente a outras concepções especiais apresenta a vantagem de reduzir significativamente o número de experiências. Por outro lado, e após uma análise prévia, se alguns pontos coordenados não estiverem afastados o suficiente do centro de gravidade, posteriores pontos podem ser adicionados, quando se desejar, em qualquer posição do espaço geométrico criado. Esta concepção assume que o efeito de um factor é semelhante, independentemente do nível a que os outros factores se encontrem, permitindo, deste modo, criar modelos de regressão que podem ser utilizados para simulações ou optimização de processos.

5.2. Sobre a granulação em cada equipamento (transposição de escala)

Com a transposição de escala de 25 vezes concluiu-se que o aumento na dimensão dos lotes originou um maior rendimento do processo, uma diminuição da percentagem de partículas de tamanho superior a 2000 μ m, uma heterogeneidade na distribuição da substância activa, granulados com tamanho mediano de partículas inferior e com menor dispersão, grânulos com índices de Carr superiores, melhores características de escoamento e mais friáveis. Os valores de densidade não apresentaram qualquer variabilidade. As diferenças encontradas para os dois equipamentos podem ter resultado de um deficiente ajuste na relação

entre o débito da solução de granulação e a capacidade de secagem do volume de ar fluidizado. Esta observação suporta-se no facto, das três condições dependentes do processo a considerar na transposição de escala para equipamentos de leito fluidizado, a temperatura do ar foi a única variável que não se alterou na execução das concepções experimentais.

5.3. Análise estatística

A análise estatística aplicada aos resultados dos granulados produzidos no equipamento Uniglatt revelou-se eficaz. Os resultados obtidos, quer da análise canónica quer dos componentes principais, confirmaram a existência de correlações com as variáveis iniciais e reduziram de um modo significativo o número de variáveis responsáveis pela variação dos resultados.

O estudo revelou resultados que estavam bastante correlacionados, como se pode verificar pelos valores dos testes estatísticos. Foi possível estabelecer uma relação entre as propriedades dos grânulos e os factores do processo e de formulação considerados. Do estudo resulta ainda a possibilidade de estabelecer uma relação hierárquica quer entre as variáveis independentes quer entre as variáveis dependentes.

Da análise canónica concluiu-se que, para as variáveis do processo e da formulação, a importância relativa por ordem decrescente foi a seguinte: Pressão de ar atomizado > Solubilidade da substância activa > Massa molecular da PVP > Polaridade da solução de granulação > Caudal do ar de entrada > Débito da solução de granulação > Temperatura do ar de entrada. Para as propriedades dos grânulos a ordem encontrada foi a seguinte: Rendimento do processo > Densidade aparente areada dos grânulos > Densidade aparente batida dos grânulos > Percentagem de grânulos grandes, superiores a 2000 μm > Friabilidade dos grânulos > Densidade real dos grânulos > Escoamento dos grânulos > Tamanho dos grânulos > Índice de Carr.

Da análise de componentes principais concluiu-se que apenas quatro factores dos sete considerados na concepção experimental se revelaram importantes. O primeiro identificou uma relação inversa entre a solubilidade da substância activa e as características hidrofílicas da solução de granulação. O segundo reflectiu a importância da pressão de ar atomizado no

bico de aspersão da solução de granulação. O terceiro revelou a importância do tamanho da cadeia da PVP. Por fim, o quarto identificou o débito da solução de granulação.

A análise de “*clusters*” identificou a formação de dois “*clusters*” em que o “*cluster 1*” é caracterizado pelas variáveis “Rendimento do Processo”, “Percentagem de substância activa”, “Escoamento” e “Friabilidade”, enquanto o “*cluster 2*” é caracterizado pela variável “Tamanho mediano dos grânulos”.

Conclui-se que o tipo de concepção experimental utilizado pode facilitar, de um modo significativo a adaptação dos processos de fabrico à granulação por leito fluidizado. O número de experiências a realizar pode ser consideravelmente reduzido ao adoptar a concepção com um centro de gravidade.

O estudo, ao destacar a importância de determinados factores, fornece informação valiosa para a aplicação no desenvolvimento galénico e na transposição de escala de métodos de fabrico de formas farmacêuticas sólidas.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTURO

Como sugestões para um trabalho futuro poderia indicar a realização das análises canónica, de componentes principais e de “*clusters*” nos dados obtidos para os granulados produzidos no equipamento GPCG3 afim de comprovar as conclusões retiradas para os granulados produzidos no equipamento Uniglatt.

Como resultado último da evolução deste estudo indicaria a obtenção de um modelo matemático que permitisse controlar os factores inerentes à formulação ou, os factores inerentes ao processo de granulação em leito fluidizado, de modo a antecipar as características dos grânulos ou, alternativamente, a partir das características pretendidas para os grânulos, identificar quais os factores e os seus níveis a considerar para atingir esse objectivo.

7. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Marshall K. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Vol 1, Sec 1, Cap. 4. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. p. 113-33.
- ² Ganderton D, Hunter BM. A comparison of granules prepared by pan granulation and by massing and screening. *J Pharm Pharmac* 1971; 23: 1S-10S.
- ³ Farmacopeia Portuguesa 8. Vol 1. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2005. p. 678-80.
- ⁴ Perry R, Green D. Perry's Chemical Engineer's Handbook. 6th ed. McGraw-Hill Inc; 1984. p. 21- 4.
- ⁵ Parikh D. Handbook of pharmaceutical granulation technology. Cap 1. New York: Dilip M. Parikh, Marcel Dekker Inc; 1997. p. 1-5.
- ⁶ Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. Tecnologia Farmacêutica. 6ª ed. Vol 1, Cap 6.3.1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2003. p. 314-21.
- ⁷ Hapgood K, Litster J, Smith R. Nucleation regime map for liquid bound granules. *AIChE Journal* 2003; 49: 350-61.
- ⁸ British Pharmacopeia. Vol 3. London: The Stationery Office; 2005. p. 2157-8.
- ⁹ Ausgsburger L, Vuppala M. Theory of granulation, Handbook of pharmaceutical granulation technology. Cap 2. New York: Dilip M. Parikh, Marcel Dekker, Inc; 1997. p. 7-23.
- ¹⁰ Rumpf H. The strenght of granules and agglomerates, Agglomeration, New York: WA Knepper, Wiley-Interscience; 1962. p. 379-418.
- ¹¹ Sommer K. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Vol B2, cap 7. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft mbH; 1988. p. 1-30.
- ¹² Kirchner K, Bühler H, Litzenburger W, Freiermuth D. Untersuchung des trennfestigkeitsverhaltens vom preßagglomeraten. *Acta Pharm Technol* 1981; 27: 85-91.
- ¹³ Record P. A review of pharmaceutical granulation technology. *Int J Pharm Technol Prod Manuf* 1988; 1: 32-9.
- ¹⁴ Freitag F, Runge J, Kleinebudde P. Processing of powdered cellulose and magnesium carbonate: direct tableting versus tableting after roll compaction / dry granulation. *Pharm Dev Tech* 2005; 10: 353-62.
- ¹⁵ Walker G, Andrews G, Jones D. Effect of process parameters on the melt granulation of pharmaceutical powders. *Powder Tech* 2006; 165: 161-6.
- ¹⁶ Iveson SM, Litster JD, Hapgood K, Ennis BJ. Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Tech* 2001; 117: 3-39.
- ¹⁷ Rudnic E, Schwartz J. Remington, The science and practice of pharmacy. 19th ed. Vol 2. Pennsylvania: Mack Publishing Company, Easton; 1995. p. 1623-8.
- ¹⁸ Cryer S, Scherer P. Observations and process parameter sensitivities in fluid-bed granulation. *AIChE Journal* 2003; 49: 2802-9.
- ¹⁹ Holm P. Handbook of pharmaceutical granulation technology, Cap.7. New York: Dilip M. Parikh, Marcel Dekker Inc; 1997. p. 152-98.
- ²⁰ Disponível em: http://www.glatt.com/e/01_technologien/01_04_09.html. Consultado em 18/01/2007.
-

-
- ²¹ Eichler K. Glatt GmbH, Troubleshooting in fluid bed granulation. Lisboa: Workshop Seminário FFUL, Abril; 1994.
- ²² Rohera B, Zahir A. Granulations in a fluidized-bed: effect of binders and their concentrations on the granule growth and modeling relationship between granule size and binder concentration. *Drug Dev Ind Pharm* 1993; 19: 19- 43.
- ²³ Mehta A. Scale-up Considerations in the Fluid-bed Process for Controlled-Released Products. *Pharm Tech* 1988; February: 46-52.
- ²⁴ Jones D. Factors to consider in fluid-bed processing. *Pharm Tech Eur* 1985; April: 27-34.
- ²⁵ Schaafsma S, Kossen N, Mos M, Blauw L, Hoffmann A. Effects and control of humidity and particle mixing in fluid-bed granulation. *AIChE Journal* 1999; 45: 1202-10.
- ²⁶ Planinsek O, Pisek R, Trojak A, Srcic S. The utilization of surface free-energy parameters for the selection of a suitable binder in fluidized bed granulation. *Int J Pharm* 2000; 207: 77-8.
- ²⁷ Rambali B, Baert L, Massart D. Using experimental design to optimize the process parameters in fluidized bed granulation on a semi-full scale. *Int J Pharm* 2001; 220: 149-60.
- ²⁸ Parikh D. Airflow in Batch Fluid-Bed Processing. Reprinted from *Pharmaceutical Technology* 1991; March: disponível em http://www.niroinc.com/html/pharma/pair_flowarticle.html. Consultado em 03/03/2007.
- ²⁹ Parikh D. Fluid-Bed Processing in the 1990s. Reprinted from *Pharmaceutical Technology Supplement* 1996; October: disponível em <http://www.niroinc.com/html/pharma/pfbarticle.html>. Consultado em 03/03/2007.
- ³⁰ Menon A, Dohdi N, Mandella W, Chakrabarti S. Identifying fluid-bed parameters affecting product variability. *Int J Pharm* 1996; 140: 207-18.
- ³¹ Davies W, Gloor W. Batch production of pharmaceuticals granulations in a fluidized bed, I: Effects of process variables on physical properties of final granulation. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1869-73.
- ³² Schaefer T, Worts O. Control of fluidized bed granulation, I: Effects of spray angle, nozzle height and starting materials on granule size and size distribution. *Arch Pharm Chem Sci* 1977; 5: 51-60.
- ³³ Schaefer T, Worts O. Control of fluidized bed granulation, V: Factors affecting granule growth. *Arch Pharm Chem Sci* 1978; 6: 69-82.
- ³⁴ Parikh D, Bronck J, Mogavero M. Batch fluid bed granulation, *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. New York, Basel and Hong-Kong: Parikh D., Marcel Dekker Inc; 1996. p. 228-97.
- ³⁵ Note for guidance on process validation. CPMP/QWP/848/96, EMEA/CVMP/598/99. London: 2001; March.
- ³⁶ Levin M. *Pharmaceutical process scale-up, Introduction*. New York and Basel: Levin M., Marcel Dekker Inc; 2002. p. VII – X.
- ³⁷ Leuenberger H. *Pharmaceutical process scale-up. Cap 6*. New York and Basel: Levin M., Marcel Dekker Inc; 2002. p. 151-3.
- ³⁸ Rambali B, Baert L, Massart D. Scaling up of the fluidized bed granulation process. *Int J Pharm* 2003; 252: 197-206.
- ³⁹ Litster J, Hapgood K, Michaels J, Sims A, Roberts M, Kameneni S. Scale-up of mixer granulators for effective liquid distribution. *Powder Tech* 2002; 124: 272-80.
- ⁴⁰ Parikh D. *Pharmaceutical process scale-up. Cap 7*. New York and Basel: Levin M., Marcel Dekker Inc; 2002. p. 171-215.
-

-
- ⁴¹ Armstrong NA, James KC. Understanding experimental design and interpretation in pharmaceuticals. Cap 4. London: Ellis Horwood Limited; 1990. p. 27-54.
- ⁴² Wehrle P, Stamm A. Statistical tools for process control and quality improvement in the pharmaceutical industry. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20: 141-64.
- ⁴³ Podczeczek F. Pharmaceutical powders, compaction technology: The development and optimization of tablet formulations using mathematical methods. Cap 17. New York: Goram Alderborn, Christer Nystrom; 1996. p. 561-80.
- ⁴⁴ Oner L, Groves MJ. Optimization of conditions for preparing 2- to 5-micron-range gelatine microparticles by using chilled dehydration agents. *Pharm Res* 1993; 10: 621-45.
- ⁴⁵ Korakianiti ES, Rekkas DM, Dallas PP, Choulis NH. Optimization of the pelletization process in a fluid-bed rotor granulator using experimental design. *AAPS PharmSciTech* 2000; 1: 1-5.
- ⁴⁶ Hasznos L, Langer I, Gyarmathy M. Some factors influencing pellet characteristics made by an extrusion/spheronisation process. I. effect on size characteristics and moisture content decrease of pellets. *Drug Dev Ind Pharm* 1992;18: 409-20.
- ⁴⁷ Pinto JF, Buckton G, Newton JM. The influence of four selected processing and the formulation factors on the production of spheres by extrusion and spheronisation. *Int J Pharm* 1992; 83: 187-207.
- ⁴⁸ Khattab I, Menon A, Sakr A. Effect of mode of incorporation of disintegrants on the characteristics of fluidbed wet-granulated tablets. *J Pharm Pharmacol* 1993; 45: 687-710.
- ⁴⁹ Mercku P, Yliruusi J. Use of 3³ factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part I. *Eur J Pharm Biopharm* 1993; 39: 75-111.
- ⁵⁰ Mercku P, Antikainen O, Yliruusi J. Use of 3³ factorial design and multilinear stepwise regression analysis in studying the fluidized bed granulation process, part II. *Eur J Pharm Biopharm* 1993; 39: 112-27.
- ⁵¹ Gohel M, Patel M, Amin A, Agrawal R, Dave R, Bariya N. Formulation design and optimization of mouth dissolve tablets of nimesulide using vacuum drying technique. *AAPS PharmSciTech* 2004; 5: 1-6.
- ⁵² Kristensen J, Hansen VW. Wet granulation in rotary processor and fluid-bed: comparison of granule and tablet properties. *AAPS PharmSciTech* 2006; 7: E1-10.
- ⁵³ Hellén L, Yliruusi J, Mercku P, Kristoffersson E. Process variables of instant granulator and spheroniser, I, physical properties of granules, extrudate and pellets. *Int J Pharm* 1993; 96: 197-204.
- ⁵⁴ Kao C, Tsai C, Chen S, Sheu M. The application for factorial design to evaluate granular formulation in a fluidized-bed granulator. *Chin Pharm J* 1996; 48: 355-65.
- ⁵⁵ Goskonda S, Hileman G, Upadrashta S. Development of matrix controlled release beads by extrusion-spheronization technology using a statistical screening design. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 20: 279-92.
- ⁵⁶ Box G, Wilson K. On the experimental attainment of optimum conditions. *J R Stat Soc Ser B* 1951; 13: 1-6.
- ⁵⁷ Bolton S, Bon C. Pharmaceutical statistics practical and clinical applications. 4th Ed. Cap 16. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 506-37.
- ⁵⁸ Huisman R, Kamp H, Weyland J, Doornbos D, Bolhuis G, Lerk C. Development and optimisation of pharmaceutical formulations using a simplex lattice design. *Pharm Weekbl Sci Ed* 1984; 6: 184-202.
- ⁵⁹ Reer O, Muller B. Investigation of the influence of cosolvents and surfactants on the complexation of dexamethasone with hydroxypropyl- β -cyclodextrin by use of a simplex lattice design. *Eur J Pharm Biopharm* 1993; 39: 105-18.
-

- ⁶⁰ Bolton S, Bon C. Pharmaceutical statistics practical and clinical applications. 4th Ed. Cap 1. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 1-28.
- ⁶¹ Armstrong NA, James KC. Understanding experimental design and interpretation in pharmaceuticals. Cap 5. London: Ellis Horwood Limited; 1990. p. 57-80.
- ⁶² Bolton S, Bon C. Pharmaceutical statistics practical and clinical applications. 4th Ed. Cap 7. New York and Basel: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 173-210.
- ⁶³ Armstrong NA, James KC. Understanding experimental design and interpretation in pharmaceuticals. Cap 6. London: Ellis Horwood Limited; 1990. p. 81-134.
- ⁶⁴ Hair J, Anderson E, Tatham R, Black W. Multivariate data analysis with readings. 3th ed. Cap 5. New York: Fred Easter, Macmillan Publishing Company Inc; 1992. p. 193-208.
- ⁶⁵ Hair J, Anderson E, Tatham R, Black W. Multivariate data analysis with readings. 3th ed. Cap 7. New York: Fred Easter, Macmillan Publishing Company Inc; 1992. p. 265-90.
- ⁶⁶ Manly B. Multivariate statistical methods, a primer. 2nd ed. Cap 9. London: Chapman & Hall; 1994. p. 114-25.
- ⁶⁷ Chatfield C, Collins A. Introduction to multivariate analysis. Cap 4. London: Chapman & Hall; 1992. p. 57-79.
- ⁶⁸ Manly B. Multivariate statistical methods, a primer, 2nd ed. Cap 5. London: Chapman & Hall; 1994. p. 59-71.
- ⁶⁹ Flury B, Riedwyl H. Multivariate statistics, a practical approach. 3th ed. Cap 10. London: Chapman & Hall; 1993. p. 181-205.
- ⁷⁰ Chatfield C, Collins A. Introduction to multivariate analysis. Cap 11. London: Chapman & Hall; 1992. p. 212-29.
- ⁷¹ The Merck Index. 12th Ed. New Jersey: Merck Research Laboratories, Merck & CO Inc; 1996.
- ⁷² Site Drug bank. Disponível em: <http://redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank/cgi-bin/getCard.cgi?CARD=APRD00172>. Consultado em 3/02/2007.
- ⁷³ Parrott E. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Vol 1. Sec 1. Cap 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. p. 45-6.
- ⁷⁴ Farmacopeia Portuguesa 8. Vol 1. 2.9.15. Volume aparente. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2005.
- ⁷⁵ Wan L, Lim K. Granulation of mixtures of lactose and starch by a fluidized bed technique. STP Pharma Sciences 1991; 1: 285-93.
- ⁷⁶ Staniforth J. Particle engineering of a direct compression excipient. Int J Pharm Tech Prod Mfr 1984; 5: 1-12.
- ⁷⁷ Wan L., Heng P., Muhuri G. Analysis of growth of granules in a fluidized bed granulator, STP Pharma Sciences 1992; 2: 381-6.
- ⁷⁸ Paronen P, Iikka J. Pharmaceutical powders, compaction technology. Cap. 3. London: Goram Alderborn, Christer Nystrom; 1996. p. 55-64.
- ⁷⁹ Podczek F, Sharma M. The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing. Int J Pharm 1996; 137: 41-7.
- ⁸⁰ Heng P, Chan L. Drug substance and excipient characterization. In: Handbook of pharmaceutical granulation technology. New York, Basel and Hong-Kong: Parikh D., Marcel Dekker Inc; 1996. p. 49.

- ⁸¹ Farmacopeia Portuguesa 8. Vol 1. 2.9.16. Escoamento. Lisboa: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2005.
- ⁸² Ahmad M, Pilpel N. Flow of granular solids through horizontal orifices. *Rheologica Acta* 1970; 9: 585-94.
- ⁸³ Saleh S, Stamm A. A contribution to the preparation of a directly compressible l-ascorbic acid granular form. Comparison of granules prepared by three granulation methods and evaluation of their corresponding tablets. *STP Pharma* 1988; 4: 182-7.
- ⁸⁴ Podczek F, Merkel G, Révész P. Application of canonical analysis to the evaluation of the influence of changes in components of standard direct compression tablet formulations. *Int J Pharm* 1993 ; 97: 15-28.
- ⁸⁵ Foster J. Starting SPSS/PC+ and SPSS for Windows, a beginner's guide to data analysis. 2nd ed. Wilmslow: Sigma Press; 1993
- ⁸⁶ Pinto J, Podczek F, Newton J. Investigations of tablets prepared from pellets produced by extrusion and spheronisation, part I: the application of canonical analysis to correlate the properties of the tablets to the factors studied in combination with principal component analysis to select the most relevant factors. *Int J Pharm* 1997; 147: 79-93.
- ⁸⁷ Hogan J, Shue P, Podczek F., Newton J. Investigations into the relationship between drug properties, filling, and the release of drugs from hard gelatin capsules using multivariate statistical analysis. *Pharm Res* 1996; 13: 944-9.

8. ANEXOS

1997 - Poster apresentado na conferência anual da AAPS em Boston



ASSESSMENT BY CANONICAL ANALYSIS AND PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS OF FORMULATION AND PROCESSING FACTORS AFFECTING THE QUALITY OF GRANULES.

Vítor H. Dias and João F. Pinto*

UCTF - Dept. de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, P-1690 Lisboa, Portugal

1. Aim

The aim of this study was to ascertain the effect of several formulation and process factors on the quality of granules produced by wet granulation. The results were analysed by Canonical and Principal Component Analysis.

2. Introduction

The preparation of granules has been carried out for many years in the pharmaceutical industry. Granules can be a dosage form by itself or they can be utilized to prepare capsules or tablets. Wet granulation is the most used technology in the preparation of granules (1) which meet all the necessary requirements for the proper production of the dosage forms above. On the other hand, several major disadvantages can be pointed out namely, the number of steps involved and the time and labor involved in the preparation, especially on a large scale. The fluid bed granulators, combining several steps (mixing, granulation and drying), are very popular in the pharmaceutical industry, despite its complexity. For instance, the quality of the resulting granules depends on various factors (2) such as formulation (proportion of the ingredients) and processing (e.g. temperature, inlet air pressure). For the evaluation of the effect of such factors on the quality of the granules, several experimental designs can be used, the factorial design being a very popular one (3). However, this type of design requires running a large number of experiments. On the other hand, the centre of gravity design (4) presents several advantages over the previous one. Without losing information the number of experiments can be reduced and, if required, the design can be expanded. Furthermore, the results can be analyzed by multivariate statistical techniques such as Canonical Analysis or Principal Component Analysis. Canonical Analysis is a usefull technique to correlate simultaneously several dependent variables with several independent variables (5), maximising the correlation between the two groups of variables. The significance of the Canonical Analysis can be tested by the Hotelling's T² test, based on a normal multivariate distribution function, which can be approximated to the F distribution, allowing the test values to be compared with a common table of critical values to test the significance of the analysis. Moreover, to select the most relevant factors studied a Principal Component Analysis can be used since the primary purpose of this technique is to reduce the number of variables.

3. Materials and Methods

Drug substances (Table 1) were supplied by Delta Laboratories (Portugal). Lactose monohydrate EP 200 mesh Meggle (Wasseburg, Germany), polyvinylpyrrolidone of different grades Kollidon 120 mesh K 17 PF, K 25 and K 30 (BASF, Germany) were the excipient used. Ethanol (95°) and freshly distilled water were used in different proportions as the granulation solution. A standard formulation containing 40 g of drug (D), 40 g of Polyvinylpyrrolidone (PVP), 320 g of lactose (L) and 250 ml of granulation solution (GS) was prepared to test each combination of variables. Granules were prepared in a fluidized bed granulator (Uniglatt, Glatt GmbH, Germany) in batches of 400 g. The inlet air flow was increased from 10 to 20 m³/h after 65 % of the granulation solution had been sprayed. Granules were dried at 60 °C for 10 minutes and then sieved through a 2 mm sieve (Retsch, Germany). Drug content in granules was determined by spectrophotometry (Perkin-Elmer, 550 SE, USA) for drugs 'A' and 'C' and potentiometry (Metron, Herisau E 576, Switzerland) for drug B. A particle size distribution of the granules was determined out by sieving 100 g of granules for 3 minutes (Retsch, Germany) and then the median diameter and standard deviation were determined. Friability was determined in an Erweka friabilator (T.A. 3, Erweka, Germany) at 25 r.p.m. for 5 minutes, as described by Saleh and Stamm (6). The angle of repose was calculated by a modification of the method described by Wells (7). The true density was determined by air pycnometry (Micromeritics Accucyp 1330, USA) whereas the bulk and tapped density were determined according to the European Pharmacopeia using a 250 ml graduated cylinder. Experiments were run in triplicate according to a centre of gravity design (8) and the results analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Int. BV, USA version 4.0). The variables considered and the full experimental design are presented in Tables 2 and 3, respectively. The parameters used to analyse the results were the extracting measures (g²_{XIU} and g²_{YIU}) that describe the part of the whole variance of the variables X or Y which can be explained by the corresponding canonical variables U or V; the measures of redundancy (g²_{XIV} and g²_{YIU}) of the shared variance of the canonical functions that describe the part of the whole variance of one group of variables, X or Y, that

can be explained by the canonical variables of the other group , V or U and the interranging communality (d²_{XIV} and d²_{YIU}) of the variable that describe the amount of variance of one original variable, X or Y, that can be explained by the canonical variables of the opposite variable group.

Table 1: Properties of the drugs

Drug	Water solubility at 21 °C (mg / l)	Molecular weight	Melting range (°C)
A	2.42	1076.6	
B	17000	170.3	131-133
C	260000	179.2	195-196

Table 2 - Variables considered in experiments.

Independent variable	Level*			
Solubility - SOL (mg/l)	2.42	17000	260000	
Polyvinylpyrrolidone grade - PVP (g/mol)	9000	25000	40000	
Granulation solution - GS (ethanol:water)	20:80	40:60	50:50	60:40 80:20
Granulation solution rate - GR (cm ³ /min)	10	15	20	
Atomizing air pressure - AP (bar)	0.5	1	2	3 4
Inlet air temperature - IT (°C)	30	40		50
Inlet air rate – IAR (m ³ /h)	5	10		15

Dependent variables

Percentage of granules – PER1 (%)

Percentage of granules over a 2 mm sieve – PER 2 (%)

Standard deviation of drug assay - STD (%)

Median granule size - SIZ (µm)

Standard deviation of median granule size - SDS

Friability - FRI (%)

Angle of repose - ANG (°)

Real density - TD (mg/cm³)

Bulk density - BD (mg/cm³)

Tapped density - TaD (mg/cm³)

* Bold characters represent the level in the experiment for the centre of gravity.

Table 3 - Experimental design

Experiment number	SOL (mg/l)	PVP (g/mol)	GS (V :V)	GR (cm ³ /min)	AP (bar)	IT (°C)	IAR (m ³ /h)
1	2.42	25000	50:50	15	2	40	10
2*	17000	25000	50:50	15	2	40	10
3	260000	25000	50:50	15	2	40	10
4	17000	9000	50:50	15	2	40	10
5	17000	40000	50:50	15	2	40	10
6	17000	25000	20:80	15	2	40	10
7	17000	25000	40:60	15	2	40	10
8	17000	25000	60:40	15	2	40	10
9	17000	25000	80:20	15	2	40	10
10	17000	25000	50:50	10	2	40	10
11	17000	25000	50:50	20	2	40	10
12	17000	25000	50:50	15	0.5	40	10
13	17000	25000	50:50	15	1	40	10
14	17000	25000	50:50	15	3	40	10
15	17000	25000	50:50	15	4	40	10
16	17000	25000	50:50	15	2	30	10
17	17000	25000	50:50	15	2	50	10
18	17000	25000	50:50	15	2	40	5
19	17000	25000	50:50	15	2	40	15

* Bold characters represent the level in the experiment for the centre of gravity.

4. Results and Discussion

The properties of granules are presented in Table 4 and the statistical results are summarised in Tables 5 and 6 for Canonical Analysis and Principal Component Analysis, respectively. The significance of the statistical results from Canonical Analysis was relatively high as reflected by the value for Hotelling's T² test and the approximation to the F distribution (Table 5). From the same Table and regarding the measures of redundancy it was possible to predict the variance of the independent (g²_{XIV} - 61%) and dependent (g²_{YIU} - 52%) variables. The results for the interranging communalities (d²_{XIV}) have shown different levels of importance for the factors studied. In fact, the most important factors were the atomizing air pressure and the solubility of the drug (d²_{APV} = 0.891, d²_{SOLV} = 0.860, Table 5). The increase in the atomization air pressure resulted in an increase of the friability and in less dense and more irregular granules (experiments 12, 13, 14 and 15; Table 4). Similar results were obtained with decreasing solubility. However, in this case the granules were more regular and the median size was greater for the most soluble drug (experiments 1, 2 and 3; Table 4). The grade of polyvinylpyrrolidone and the composition of the granulation solution contributed less to the properties of the granules (d²_{PVPV} = 0.729, d²_{GSV} = 0.718; Table 5). Polyvinylpyrrolidone of the smallest grade (experiment 4; Table 4) has produced smaller and more friable granules. Increasing the water proportion in the granulation solution has produced granules with higher friability, lower density and smaller size (experiments 6, 7, 8 and 9; Table 4). Finally, the inlet air rate and the rate of addition of the granulation solution (d²_{IARV} = 0.551, d²_{GRV} = 0.540; Table 5) were shown to contribute less to the

Table 4 – Properties of the granules

Experiment number	PER 1 (%)	PER 2 (%)	STD (%)	SIZ (µm)	SDS (n=3)	FRI (%)	ANG (°)	TD (g/cm ³)	BD (g/cm ³)	TaD (g/cm ³)
1	95.1	0.7	0.26	270	1.4	5.6	35.0	1.47	0.39	0.43
2*	97.9	1.1	2.03	380	1.3	1.9	35.5	1.45	0.39	0.42
3	95.6	0.9	4.97	500	1.4	0.5	34.0	1.48	0.40	0.44
4	94.5	2.2	1.83	300	1.7	5.6	34.6	1.45	0.43	0.48
5	95.4	1.0	1.84	390	1.3	2.3	34.8	1.46	0.39	0.43
6	92.6	1.7	2.24	650	1.7	0.1	33.3	1.46	0.50	0.57
7	95.1	2.5	2.90	450	1.4	0.6	33.6	1.46	0.47	0.51
8	94.1	3.8	3.69	400	1.4	2.1	35.1	1.46	0.39	0.43
9	99.0	0.7	2.74	470	1.3	4.1	36.1	1.45	0.40	0.44
10	97.0	1.8	1.43	430	1.4	3.6	36.5	1.46	0.38	0.43
11	94.5	3.4	3.03	500	1.4	0.6	33.7	1.46	0.49	0.55
12	90.5	1.2	1.05	980	1.5	0.3	30.9	1.44	0.44	0.48
13	89.5	0.3	0.62	1190	1.3	0.6	31.7	1.43	0.47	0.53
14	95.8	1.5	2.64	370	1.4	1.6	33.7	1.45	0.40	0.44
15	97.3	25.9	0.37	440	1.5	3.5	32.8	1.46	0.39	0.44
16	93.5	1.4	1.42	410	1.3	1.1	32.9	1.46	0.49	0.54
17	95.7	0.8	2.14	400	1.3	2.9	33.5	1.45	0.38	0.42
18	93.9	1.3	1.90	370	1.6	2.6	32.6	1.46	0.45	0.50
19	95.2	1.4	0.63	800	1.5	1.0	30.8	1.46	0.45	0.49

* Bold characters represent the level in the experiment for the centre of gravity.

Table 5 - Results of the Canonical Analysis

Significance of the canonical variables (p<0.01)				
Hotelling T ²		Value	Approximation to F	Significance of F
		42.86	23.44	0.0000
Measures of redundancy		Extracting measures		
g ² _{XV}	0.61	g ² _{XU}	1.00	
g ² _{YU}	0.52	g ² _{YV}	0.78	
Interranging communalities for X-group		Interranging communalities for Y-group		
d ² _{SOLV}	0.860	d ² _{PERIU}	0.698	
d ² _{PVPV}	0.728	d ² _{PERIU}	0.535	
d ² _{GSV}	0.718	d ² _{STDU}	0.521	
d ² _{GRV}	0.540	d ² _{SIZU}	0.440	
d ² _{APV}	0.891	d ² _{SDSU}	0.491	
d ² _{ITV}	0.389	d ² _{FRIU}	0.533	
d ² _{IARV}	0.551	d ² _{ANGU}	0.301	
		d ² _{TDU}	0.530	
		d ² _{BDU}	0.608	
		d ² _{TaDU}	0.567	

Table 6 - Results of Principal Component Analysis (4 components extracted from 7)

Variables	Princ. Comp. 1	Princ. Comp. 2	Princ. Comp. 3	Princ. Comp. 4
SOL	-0.7264	-0.1635	0.0415	0.0000
PVP	-0.0333	-0.0215	0.9652	0.0000
GS	0.7046	-0.2235	0.0443	0.0000
GR	0.0000	0.0000	0.0000	0.8814
AP	0.0791	0.8952	0.1283	0.0000
IT	0.0000	0.0000	0.0000	-0.4725
IAR	0.1005	-0.3539	0.2202	0.0000

properties of the granules. An increase of the inlet air rate has produced larger granules but less friable (experiments 18 and 19; Table 4). The same results were obtained by increasing the rate of addition of the granulation solution but in this case the density has also increased (experiments 10 and 11; Table 4). The air temperature throughout the granulation step was the less important factor (d²_{ITV} = 0.389; Table 5).

The values of d²_{PERIU} = 0.698, d²_{PERIU} = 0.535 and d²_{STDU} = 0.521 (Table 5) suggest that it is possible to predict the outcome of the granulation process by assessing the properties. In fact, the relationship between the total amount of granules produced and the amount of agglomerates (granules with a diameter over 2 mm) indicates the quality of the granulation process, as illustrated by the results of experiment 15 (Table 4).

Principal Component Analysis was used to enhance interactions between variables and to identify the main effects of the factors studied. In fact, the first Principal Component has shown an inverse relationship between the solubility of the drug and the hydrophylic characteristics of the granulation solution. The more soluble the drug is in the granulation solution, the higher the quality of the granules. The nucleation phase of granulation will be easier to perform and the resulting granules will be more homogeneous (9). The second Principal Component reflected the importance of the air spray pressure. In fact, the higher the atomization air pressure, the smaller the size of the droplets at any given spray rate (10) and the better the possibility of wetting the mass of powder for granulation. From the extraction of the third component the grade of polyvinylpyrrolidone became relevant. At the same concentration, the viscosity of the granulation solution increases with the grade of polyvinylpyrrolidone as well as its capacity of agglomeration. Finally, as the fourth Principal Component the rate of the granulation solution appeared. In fact, the size of the droplets depends on the rate of the granulation solution. For a given atomization air pressure, increasing the liquid spray rate increases the droplet size and by consequence the capacity of wetting the material.

5. Conclusions

This study has established an order of importance for both dependent and independent variables affecting the production of granules by a fluid-bed process. The statistical results from Canonical Analysis reflected adequately the significance of the experimental design. The most important factors were the solubility of the drug, the composition of the granulation solution, the atomizing air pressure, the grade of polyvinylpyrrolidone and the rate of addition of the granulation solution.

Acknowledgements

V.H.D. and J.F.P. acknowledges Delta Laboratories for chemicals and technical support.

References:

- (1) Remingtons, The Science and Practice of Pharmacy (19th Ed), Volume II, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1995.
- (2) Eichler, K. D., Glatt GmbH, Workshop, Lisboa, 1994.
- (3) Merku, P. and yliiruusi, J., Eur. J. Pharm. Biopharm., 39-75, 1993.
- (4) Podczeczek, F. and Wenzel, U., Pharm. Ind., 97, 15-28, 1990.
- (5) Hotelling, H. Biometrika, 28, 321-377, 1936.
- (6) Saleh S.I and Stamm A., S.T.P. Pharma 4 (3) 182-187 1988.
- (7) Wells J. I.Pharmaceutical Preformulation, 220-258, Ellis Harwood, New York, 1988.
- (8) Podczeczek, F., Merkel, G. and Révész, P., Int. J. Pharm., 97, 15-28, 1993.
- (9) Jones, D., M., Pharm. Tech. Eur., 27-34, April, 1985.
- (10) Mehta, A., M., Pharm. Tech. Eur., 46-52, February, 1988.

1998 - Poster apresentado na conferência anual da AAPS em S. Francisco

IDENTIFICATION OF BATCHES OF GRANULES WITH IDENTICAL PROPERTIES BY CLUSTER ANALYSIS

VITOR H. DIAS AND JOÃO F. PINTO

UCTF - DEPT. DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA, FACULDADE DE FARMÁCIA DA
UNIVERSIDADE DE LISBOA,

P-1649-019 LISBOA, PORTUGAL, e-mail: jfpinto@ff.ul.pt

AIM

The aim of the study was to identify the factors that mostly affect the properties of different batches of granules produced by wet granulation.

INTRODUCTION

The production of granules is a complex process that depends upon several variables such as the product, the process of manufacturing and the final intended use of the granules. Therefore, factors such as the solubility of the drug, the type of the binder or the atomizing air pressure should be considered. However, to assess their relative importance only statistical methods, able to combine the variables in the same experimental design, make the hierarchization of the variables and the proper characterization of the product possible. Statistical methods such as canonical analysis, principal component analysis or cluster analysis are useful statistical tools that can be employed to achieve this goal.

MATERIALS AND METHODS

Drug substances (Table 1) were supplied by Delta Laboratories (Lisboa, Portugal). Lactose monohydrate, EP 200 mesh (Meggler, Germany) and polyvinylpyrrolidone of different grades was Kollidon 120 mesh K17PF, K25 and K30 (BASF, Germany) were the excipients used. Ethanol (95%) and freshly distilled water were used in different proportions as the granulation solution.

Table 1: Properties of the drugs

Drug	Water solubility (at 21°C, g/l)	Molecular mass	Melting range (°C)
A	0.00242	1076.6	
B	17	170.3	131-133
C	260	179.2	195-196

A standard formulation containing 40g of drug (D), 40 g of polyvinylpyrrolidone (PVP), 320 g of lactose (L) and 250 ml of granulation solution (GS) was prepared to test each combination of variables. Granules were prepared in a fluidized bed granulator (Uniglatt, Glatt, Germany) in batches of 400g. The inlet air flow was increased from 10 to 20 m³/h after 65% of the granulation solution had been sprayed. Table 2 summarizes the independent variables, their levels and the dependent variables considered. Granules were dried at 60°C for 10 minutes and then sieved through a 2mm sieve (Retsch, Germany). Drug content in granules was determined by spectrophotometry (Perkin-Elmer 550SE, USA) for drugs 'A' and 'C' and potentiometry (Metron, Herisau E576, Switzerland) for drug 'B'. Sizing of the granules was carried out by sieving 100 g of granules for 3 minutes (Retsch, Germany) and then the median diameter and standard deviation were calculated. Friability was determined in an Erweka friabilator (T.A. 3, Erweka, Germany) at 25 rpm for 5 minutes, as described by Saleh and Stamm¹. The angle of repose was calculated following a modification of the method described by Wells². The true density was determined by air pycnometry (Micromeritics Accupyc, 1330, USA) whereas the bulk and tapped density were determined according to the European Pharmacopoeia using a 250 ml graduated cylinder. Experiments were run in triplicate according to a center of gravity experimental design³ and the results analyzed by SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Int, BV; USA, version 4.0).

The variables considered and the full experimental design are presented in Tables 2 and 3, respectively. The statistical analysis was conducted in a three step procedure. Firstly, a partitioning step was carried out to identify the appropriate number of clusters. Interobject similarity was measured by the squared Euclidean distance and the algorithm used was the Ward's method. Secondly, a nonhierarchical procedure to improve the results produced by the hierarchical procedure was performed on the basis of the seed points produced previously. Finally, a validation of the statistical solution was carried out. The number of clusters was selected based upon analysis of the results.

Table 2: Variables considered in the experiments

Independent variable		Level ^{a)}			
Solubility - SOL (g/l)	0.00242		17		260
PVP grade (g/mol)	9000		25000		40000
Granulation solution - GS (ethanol:water)	20:80	40:60	50:50	60:40	80:20
Granulation solution rate - GR (cm ³ /min)	10		15		20
Atomizing air pressure - AP (bar)	0.5	1	2	3	4
Inlet air temperature - IT (°C)	30		40		50
Inlet air rate - IAR (m ³ /h)	5		10		15
Dependent variable					
Percentage of granules produced - PER1 (%); Percentage of granules over a 2 mm sieve - PER2 (%); Standard deviation of drug assay - STD (%); Median granules size - SIZ (μm); Standard deviation of the median granules size - SDS; Friability - FRI (%); Angle of repose - ANG (°); True density - TD (mg/cm ³); Bulk density - BD (mg/cm ³); Tapped density - TaD (mg/cm ³)					

^{a)} Bold characters represent the level in the experiment for the center of gravity

Table 3: Experimental design

Experiment number	SOL (g/l)	PVP (g/mol)	GS (v:v)	GR (cm ³ /min)	AP (bar)	IT (°C)	IAR (m ³ /h)
1	0.00242	25	50:50	15	2	40	10
2	17	25	50:50	15	2	40	10
3	260	25	50:50	15	2	40	10
4	17	9	50:50	15	2	40	10
5	17	40	50:50	15	2	40	10
6	17	25	20:80	15	2	40	10
7	17	25	40:60	15	2	40	10
8	17	25	60:40	15	2	40	10
9	17	25	80:20	15	2	40	10
10	17	25	50:50	10	2	40	10
11	17	25	50:50	20	2	40	10
12	17	25	50:50	15	0.5	40	10
13	17	25	50:50	15	1	40	10
14	17	25	50:50	15	3	40	10
15	17	25	50:50	15	4	40	10
16	17	25	50:50	15	2	30	10
17	17	25	50:50	15	2	50	10
18	17	25	50:50	15	2	40	5
19	17	25	50:50	15	2	40	15

Bold characters represent the level in the experiment for the centre of gravity

RESULTS AND DISCUSSION

Table 4 presents the results for the 19 sets of experiments performed. Those results were subjected to a cluster analysis and the relevant information is presented in both Table 5 and Figure 1. The dendrogram (Figure 1) shows a non-simmetrical distribution of clusters with cases 3 (high drug solubility) and 9 (higher amount of ethanol in the granulation solution) showing the biggest dissimilarity. Different cluster solutions (2 up to 9) were considered and based on their statistical significance assessed by ANOVA (results not shown), the best solution found included 7 clusters. Working at this solution level, one can distinguish one uniform cluster from individual cases (Figure 1).

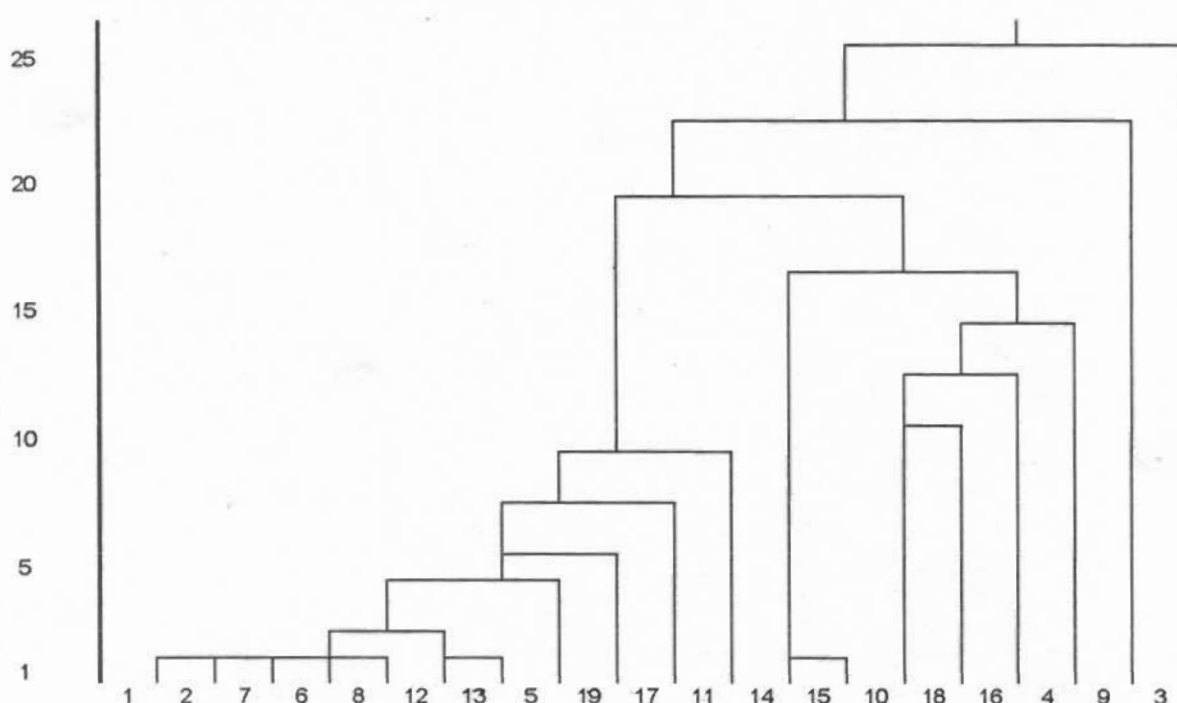


Figure 1: Dendrogram for hierarchical analysis using Ward's method (scale distance cluster versus case number)

The significance testing of the clusters' centers shows that the solubility (SOL) of the drug, the type of the granulation solution (GS), *i.e.*, the amount of alcohol in the solution and the air pressure in the spraying nozzle (AP) are the most important. On the other hand, the molecular mass of polyvinylpyrrolidone (PVP), the granulation rate (GR) or the fluidizing air rate (IAR) were not relevant. Therefore, this cluster solution suggests that the factors which most affect the quality of the process are related to the events occurring at the surface of the materials during the granulation. These factors are those affecting the properties of the materials' surface such as the solubility of both the drug and the

Dias, V., Pinto, J., Identification of batches of granules with identical properties by cluster analysis, 4 (1998), AAPS PharmSci Suppl. 1 (1), S-326.

excipient, and the time allowed for their partial dissolution. Worse pointed out is the fact that both the temperature of the inlet fluidizing air and the rate of administration of the granulation solution show an equivalent degree of significance (Table 5). the materials that latter in the process will form solid bridges are time dependent and temperature dependent.

Table 4: Properties of the granules

Experiment number	PER1 (%)	PER2 (%)	STD(%)	SIZ (μm)	SDS	FRI (%)	ANG ($^{\circ}$)	TD (g/cm^3)	BD (g/cm^3)	TaD (g/cm^3)
1	95.1	0.7	0.26	270	1.4	5.7	35.0	1.47	0.39	0.43
2	97.9	1.1	2.03	380	1.3	1.9	35.5	1.45	0.39	0.42
3	95.6	0.9	4.97	500	1.4	0.5	34.0	1.48	0.40	0.44
4	94.5	2.2	1.83	300	1.7	5.6	34.6	1.45	0.43	0.48
5	95.4	1.0	1.84	390	1.3	2.3	34.8	1.46	0.39	0.43
6	92.6	1.7	2.24	650	1.7	0.1	33.3	1.46	0.50	0.57
7	95.1	2.5	2.90	450	1.4	0.6	33.6	1.46	0.47	0.51
8	94.1	3.8	3.69	400	1.4	2.1	35.1	1.46	0.39	0.43
9	99.0	0.7	2.74	470	1.3	4.1	36.1	1.45	0.40	0.44
10	97.0	1.8	1.43	430	1.4	3.6	36.5	1.46	0.38	0.43
11	94.5	3.4	3.03	500	1.4	0.6	33.7	1.46	0.49	0.55
12	90.5	1.2	1.05	980	1.5	0.3	30.9	1.44	0.44	0.48
13	89.5	0.3	0.62	1190	1.3	0.6	31.7	1.43	0.47	0.53
14	95.8	1.5	2.64	370	1.4	1.6	33.7	1.45	0.40	0.44
15	97.3	25.9	0.37	440	1.5	3.5	32.8	1.46	0.39	0.44
16	93.5	1.4	1.42	410	1.3	1.1	32.9	1.46	0.49	0.54
17	95.7	0.8	2.14	400	1.3	2.9	33.5	1.45	0.38	0.42
18	93.9	1.3	1.90	370	1.6	2.6	32.6	1.46	0.45	0.50
19	95.2	1.4	0.63	800	1.5	1.0	30.8	1.46	0.45	0.49

Bold characters represent the level in the experiment for the centre of gravity

The fact is not surprising if one considers that the solubility of the materials and the rate of evaporation of the liquids (water and ethanol) and the drying of the forming granules are dependent on the temperature. As mentioned the granulation occurs at the surface of the particles of both drug and excipient and phenomena such as wetting of the materials, partial dissolution of the materials that latter in the process will form solid bridges are time dependent and temperature dependent.

Table 5: Results of nonhierarchical cluster analysis with initial seed points from hierarchical results

Final classification of cluster centers							
	Mean values						
	SOL	PVP	GS	GR	AP	IT	IAR
1	-0.210	0.010	3.950	0.000	-0.040	0.000	0.000
2	-0.210	0.010	-0.180	-3.000	-0.040	0.000	0.000
3	4.120	0.010	-0.180	0.000	-0.040	0.000	0.000
4	-0.210	0.977	-0.180	0.000	-1.273	0.000	0.000
5	-0.241	-0.300	-0.248	0.300	-0.040	-0.300	0.000
6	-0.210	0.010	-0.180	0.000	2.180	0.000	0.000
7	-0.210	0.010	-0.180	0.000	-0.040	3.000	0.000

Significance testing of differences between cluster centers						
Variables	Cluster M.S.	d.f.	Error M.S.	d.f.	F ratio	Probability
SOL	2.985	6	0.007	12	414.1	0.000
PVP	0.627	6	1.188	12	0.528	0.777
GS	2.746	6	0.127	12	21.69	0.000
GR	1.650	6	0.675	12	2.444	0.088
AP	2.399	6	0.304	12	7.884	0.001
IT	1.650	6	0.675	12	2.444	0.088
IAR	0.000	6	1.500	12	0.000	1.000

Moreover, in order to these phenomena to occur, a high distribution of the granulation solution over the surface of the particles and the amount of solution available at a certain stage affect the quality of the product. By contrast, the inlet fluidizing air rate and the length of the polyvinylpyrrolidone chain do not seem to be important at this statistical solution level. These results suggest that provided PVP molecules are at the surface of the particles, the binding is not modified by the chain length and, consequently the adhesion. Plus, the quantity of air entering the chamber, not affecting directly the events at the surface of the particles under granulation, doesn't affect the overall process.

CONCLUSIONS

The multifactorial study has made possible the hierarchization of the various factors that are normally considered in a granulation process. Moreover, the analysis of the clusters' solutions at different levels has shown slightly different conclusions, the one presented in this study being the most consistent. Finally, the study has emphasized the fact that wet granulation occurs mostly at the surface of the particles of the materials processed. By using this type of experimental design and statistical analysis of the results a reduction of the number of experiments and time can be achieved. Simultaneously, more information,

namely the one related to interactions between the variables can be produced. This information is relevant for both the understanding and the scaling-up of the process.

REFERENCES

- [1] Saleh, S. I. and Stamm, A., S.T.P. Pharma 4(3) 182-187, 1988
- [2] Wells, J. I., Parm. Preformulation, Ellis Harwood, NY, 1988, pp. 220-258.
- [3] Podzeck, F., Merkel, G. and Révész, P., Int. J. Pharm. 97, 15-28, 1993

2002 - Artigo científico

Identification of the Most Relevant Factors That Affect and Reflect the Quality of Granules by Application of Canonical and Cluster Analysis

VITOR H. DIAS, JOÃO F. PINTO

UCTF, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, P-1649-003 Lisboa, Portugal

Received 5 December 2000; revised 13 August 2001; accepted 24 August 2001

ABSTRACT: The production of granules by wet granulation in a fluidized bed was assessed according to two statistical techniques to identify the most relevant factors that affect the quality of the granules. The statistics used include Canonical Analysis and Cluster Analysis. The factors studied, according to a center of gravity design, included the solubility of a model drug, different grades of polyvinylpyrrolidone (PVP), the polarity and the rate of administration of the granulation solution, the atomizing air pressure, the inlet air pressure and rate. The properties of the granules considered were the yield, the assay of the drug, the size, the densities (true, bulk and tapped), the friability, the flowability and one compressibility index. Statistical analysis of the factors evaluated has shown that the solubility of the materials and the pressure of the atomizing air in the nozzle were the most critical parameters affecting the quality of the granules. Less relevant were the granulation solution and the grade of PVP. The properties of the granules that best described their quality were the yield and the densities. From the Cluster Analysis it was possible to divide the granules in two clusters, where cluster 1 was identifiable by the yield, the assay, the flowability, and the friability, whereas cluster 2 was better identified by the size of the granules. © 2002 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmaceutical Association *J Pharm Sci* 91:273–281, 2002

Keywords: quality of granules; canonical and cluster analysis; relevant factors

INTRODUCTION

Granules have been prepared for many years in the pharmaceutical industry, and used either as a dosage form by itself or in the preparation of capsules or tablets. From the different technologies available for the preparation of granules, wet granulation¹ is the most widely used in the production of granules where tableting or encapsulation are intended. On the other hand, several

major disadvantages can be pointed out, namely, the number of steps involved and the time and labor required in the preparation of the granules, especially on a large scale. The fluid bed granulators, combining several steps (mixing, granulation and drying), are very popular in the pharmaceutical industry, despite their complexity. For instance, the quality of the resulting granules depends on various factors² such as formulation (e.g., proportion of the ingredients) and processing (e.g., temperature, inlet air pressure). For the evaluation of the effect of such factors on the quality of the granules, several experimental designs can be used, the factorial design being a very popular one.^{3–6} To perform experiments according to such an experimental design it is usually required to run a large number of experiments. To overcome this limitation

Correspondence to: João F. Pinto (Telephone: +351-217-946-434; Fax: +351-217-937-703; E-mail: jfpinto@ff.ul.pt)

Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 91, 273–281 (2002)
© 2002 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmaceutical Association

several investigators run fractional factorial designs.⁷⁻⁹ Alternatively, others have used other designs to find the critical variables influencing the process¹⁰ associated, or not, with multiple factorial analysis.⁴ As an example, the center of gravity design¹¹ presents several advantages over the factorial design: the number of experiments can be reduced, without losing information, and, if required, the design can be expanded.¹¹ These experimental designs producing results in a multidimensional space, present a major advantage over the ones that consider one variable at a time, because possible interactions between variables are considered. Furthermore, the results can be analyzed by multivariate statistical techniques such as Canonical or Cluster Analysis.¹² Other statistical techniques such as multiple regression, multiple discriminant, or factor analysis, provide less information than the aforementioned methods or cannot be used at all in the context of this investigation. Possible limitations of the statistical techniques were avoided by a criterious selection of the number and type of variables considered. Canonical Analysis is a useful technique to correlate simultaneously several dependent variables with several independent variables,¹³ maximizing the correlation between the two groups of variables. The significance of the Canonical Analysis can be tested by the Hotelling's T^2 test, based on a normal multivariate distribution function, which can be approximated to the F distribution, allowing the test values to be compared with a common table of critical values to test the significance of the analysis. Although Canonical Analysis allows the correlation of several variables, it provides little information regarding the possibility of organizing the variables into groups with similar characteristics. To overcome this limitation, Cluster Analysis¹⁴ can be used to identify and classify sets of granules according to common properties. From the Cluster Analysis a hierarchical tree (dendrogram) is obtained reflecting the groups of granules formed.

Although wet granulation has been a well-known and accepted technology in the production of granules, little attention has been paid to the simultaneous study of several variables and their interaction. Therefore, the aim of this study was to ascertain the effect of several formulation and process factors on the quality of granules produced by wet granulation according to an experimental design. Results were analyzed by Canonical and Cluster Analysis.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials

Drug substances (Table 1) were supplied by Delta Laboratories (Portugal). Lactose monohydrate EP, 200 mesh (Meggler, Germany), polyvinylpyrrolidone of different grades was Kollidon 120 mesh K17PF, K25, and K30 (BASF, Germany) were the excipients used. Ethanol and freshly distilled water were used in different proportions as the granulation solution.

Preparation of the Granules

A standard formulation containing 40 g of drug, 40 g of polyvinylpyrrolidone, 320 g of lactose, and 250 mL of granulation solution was prepared to test each combination of variables (Table 2). Granules were prepared in a fluidized bed granulator (Uniglatt, Glatt Air Techniques, GmbH, Germany) in batches of 400 g. The inlet air rate was increased from 10 to 20 m³h⁻¹ after 65% of the granulation solution had been sprayed. Granules were dried at 60°C for 10 min in the fluidized bed.

Characterization of the Granules

The yield of the process was considered as the percentage of material collected from the container. To characterize the process, the percentage of granules over 2000- μ m diameter (sieving) was

Table 1. Properties of the Drugs Used in the Experiments

Drug	Solubility in Water at 21°C (g l ⁻¹)	Molecular Mass (Da)	Melting range (°C)
A	0.00242	1076.6	
B	17	170.3	131–133
C	260	179.2	195–196

Table 2. Formulation, Processing Conditions, and Levels of the Variables Considered in the Experiments (i.e., Independent Variables)

Independent Variable	Level in the Experiments ^a				
Solubility of the drug—SOL (g l ⁻¹)		0.00242	17	260	
Average molecular weight of PVP—PVP		17	25	30	
Granulation solution—GS (% of ethanol)	20	40	50	60	80
Granulation solution rate—GR (mL min ⁻¹)		10	15	20	
Atomizing air pressure—AP (bar)	0.5	1	2	3	4
Inlet air temperature—IAT (°C)		30	40	50	
Inlet air rate—IAR (m ³ h ⁻¹)		5	10	15	

^aBold characters represent the values for the center of gravity in the experimental design.

determined as an indicator of a uncontrollable process. Further characterization of the granule's size was done by sieving 100 g of granules of each batch through a set of sieves (Retsch, Germany) in a $\sqrt{2}$ progression, for 5 min. An undersize cumulative percentage was plotted, and the median and the interquartile range were determined. The friability of the granules was determined in an Roche type friabilator (T.A.3, Erweka, Germany) at 25 rpm. for 4 min, as described by Saleh and Stamm.¹⁵ The true density was determined by helium pycnometry (Micromeritics Accupyc 1330, USA), whereas the bulk and tapped densities were determined according to the European Pharmacopoeia using a 250-mL graduated cylinder. To check a proper drug distribution within the batches, assays of each drug in the granulates were carried out. Drugs "A" and "C" were quantified by spectrophotometry (Perkin-Elmer spectrophotometer, 550 SE, USA), whereas drug "B" was determined by potentiometry (Metron potentiometer, Herisau E 576, Switzerland). The flowability of the granules was assessed according to the method described in the European Pharmacopoeia (funnel). The Carr's index (associated with the compressibility of powders) was derived from the experimental values produced by the tests described previously (Table 3).

Statistical Analysis

Experiments were run in triplicate according to a center of gravity design¹⁶ and the results analyzed with a proper software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Int. BV, USA version 10.2). The variables considered and the full experimental design are presented in Tables 2–4. The parameters used to analyze the results were the extracting measures ($g^2_{X|U}$ and $g^2_{Y|V}$) that describe the part of the whole variance

of the independent variables "X" and dependent variables "Y," which can be explained by the corresponding canonical variables "U" and "V"; the measures of redundancy ($g^2_{X|V}$ and $g^2_{Y|U}$) for the shared variance of the canonical functions that describe the part of the whole variance of one group of variables, "X" or "Y," which can be explained by the canonical variables of the other group, "V" or "U," and the interarranging communality ($d^2_{X|V}$ and $d^2_{Y|U}$) of the variable that describe the amount of variance of one original variable, "X" or "Y," which can be explained by the canonical variables of the opposite variable group. Cluster analysis, on the other hand, was carried out according to a common approach: first, the data was partitioned into smaller groups by a hierarchical procedure based on the measurement of the squared Euclidean distances, i.e., the Ward's method (dependent variables), prior to interpretation, and finally, the analysis was validated to ensure that the analysis was representative of the population. To carry out the analysis in a consistent and unbiased way, results were normalized prior to Cluster Analysis to balance the range of values for each variable,

Table 3. Variables Considered as Properties of the Granules (i.e., the Dependent Variables)

Percentage of total granules produced—PER1 (%)
Percentage of granules over 2000 μ m diameter—PER2 (%)
Drug assay—Assay (%)
Median granule size—SIZ (μ m)
Interquartile range—IQR (μ m)
True density—TD (g cm ⁻³)
Bulk density—BD (g cm ⁻³)
Tapped density—TaD (g cm ⁻³)
Carr's index—Carr
Flowability—FLO (g s ⁻¹)
Friability—FRI (%)

Table 4. Design of the Experiments According to the Center of Gravity Design

Number of Experiment	Solubility of the Drug (g l ⁻¹)	MM of PVP ^a	Ethanol (%)	Granulation Rate (ml min ⁻¹)	Inlet Air Pressure (Bar)	Inlet Air Temperature (°C)	Inlet Air Debit (m ³ h ⁻¹)
1	0.00242	25	50	15	2	40	10
2^b	17	25	50	15	2	40	10
3	260	25	50	15	2	40	10
4	17	17	50	15	2	40	10
5	17	30	50	15	2	40	10
6	17	25	20	15	2	40	10
7	17	25	40	15	2	40	10
8	17	25	60	15	2	40	10
9	17	25	80	15	2	40	10
10	17	25	50	10	2	40	10
11	17	25	50	20	2	40	10
12	17	25	50	15	0.5	40	10
13	17	25	50	15	1	40	10
14	17	25	50	15	3	40	10
15	17	25	50	15	4	40	10
16	17	25	50	15	2	30	10
17	17	25	50	15	2	50	10
18	17	25	50	15	2	40	5
19	17	25	50	15	2	40	15

^aAverage molecular mass of the polyvinylpyrrolidone chain.^bCenter of gravity experiment.

thus avoiding the predominance of one variable over another. On the other hand, for Canonical Analysis previous normalization of the results was not judged necessary because the analysis itself promotes the normalization of the results.

RESULTS AND DISCUSSION

The properties of the granules produced according to the experimental design presented in Table 4 are shown in Table 5, whereas the results for the Canonical and Cluster Analysis are shown in Tables 6–8. The significance of the Canonical Analysis for the set of experiments was high, as reflected by the value of the Hotelling's T^2 test (181.2, Table 6) and the approximation to the F distribution (71.2 is much higher than 3.57, Table 6). The quality of the study can also be assessed by the values of the extracting measures, g^2 : the higher the values, the stronger the analysis. In the present study the extracting measures were $g^2_{X|U} = 1.00$ and $g^2_{Y|V} = 0.78$ (Table 6), for the independent and dependent variables, respectively, i.e., these results underline the significance of the canonical variables in reflecting both the independent (X) and depen-

dent (Y) variables. Moreover, the measures of redundancy, which reflect the ability of the study to predict the properties of the granules from the factors studied with confidence, is shown by the value of $g^2_{Y|U} = 0.54$ (Table 6).

Based on the quality of the study further comments on the interranging communalities ($d^2_{X|V}$ and $d^2_{Y|U}$, Table 6) can be made. The interranging communalities describe the variance of one variable that can be explained by the variance of the other range of variables. Regarding the interranging communalities for the X group ($d^2_{X|V}$), the solubility of the drug ($d^2_{\text{solubility}|V} = 0.866$) and the pressure of the atomizing air ($d^2_{\text{air pressure}|V} = 0.898$) were the independent variables that most affected the properties of the granules. The fact that the production of the granules was based on a wet granulation process suggests that the higher affinity of the drug to the other materials, especially to the granulation solution, contributed most to the formation of the granules. Consequently, the solubility of the drug in the granulation solution is of paramount importance to the final quality of the granules, although other physical characteristics of the drug should be considered. In fact, wet granulation is a complex process where the wetting of the materials,

Table 5. Properties of the Granules

Case No.	PER1 (%)	PER2 (%)	Assay (%)	SIZ (μm)	IQR (μm)	TD (gcm^{-3})	BD (gcm^{-3})	TaD (gcm^{-3})	Carr	FLO (gs^{-1})	FRI (%)
1	95.13	0.66	97.4	270	57.6	1.47	0.39	0.43	7.84	0.347	5.6
2^a	97.85	1.05	99.6	380	59.6	1.45	0.39	0.42	7.69	0.341	1.9
3	95.63	0.86	101.2	500	56.0	1.48	0.40	0.44	9.00	0.320	0.5
4	94.50	2.20	98.9	300	66.8	1.45	0.43	0.48	9.68	0.357	5.6
5	95.38	1.00	98.4	390	52.4	1.46	0.39	0.43	9.71	0.354	2.3
6	92.58	1.67	98.3	650	67.6	1.46	0.50	0.57	12.5	0.330	0.1
7	95.08	2.45	101.1	450	54.4	1.46	0.47	0.51	8.24	0.341	0.6
8	94.13	3.75	100.6	400	58.2	1.46	0.39	0.43	8.82	0.345	2.1
9	98.98	0.68	101.4	470	52.0	1.45	0.40	0.44	8.91	0.339	4.1
10	97.00	1.75	99.1	430	54.8	1.46	0.38	0.43	9.62	0.366	3.6
11	94.50	3.36	97.3	500	56.8	1.46	0.49	0.55	11.0	0.317	0.6
12	90.50	1.16	98.9	980	61.2	1.44	0.44	0.48	8.79	0.272	0.3
13	89.45	0.31	100.2	1190	73.6	1.43	0.47	0.53	10.6	0.250	0.6
14	95.83	1.49	95.0	370	54.0	1.45	0.40	0.44	8.08	0.350	1.6
15	97.25	25.9	100.6	440	59.2	1.46	0.39	0.44	11.5	0.323	3.5
16	93.45	1.39	98.8	410	63.5	1.46	0.49	0.54	9.76	0.317	1.1
17	95.68	0.84	100.1	400	51.2	1.45	0.38	0.42	8.65	0.272	2.9
18	93.93	1.25	98.3	370	68.2	1.46	0.45	0.50	10.1	0.250	2.6
19	95.23	1.37	89.9	800	56.9	1.46	0.45	0.49	7.87	0.30.5	1.0

^aCenter of gravity experiment.

eventually partial dissolution of the drug in the granulation solution with the development of liquid bridges, may have occurred. Finally, by drying the granules the granulation solution was evaporated and solid bridges were formed. To have a good distribution of the liquid of granulation over the particles of drug and excipient it is

important that the former can be split into small droplets. Therefore, the high value for air d_{air}^2 pressure|V = 0.898 was not surprising. The pressure of the atomizing air in the nozzle affects inversely the size of the droplets and, consequently, a larger number of droplets formed. Thus, the dispersion of the droplets increased with an increase on

Table 6. Results for the Canonical AnalysisSignificance of the canonical variables ($p < 0.01$)^aHotelling $T^2 = 181.2$ Approximation to $F = 71.2$ $F_{(7,49,0.001)} = 3.57$ Extracting measures^b $g_{X|U}^2 = 1.00$ $g_{Y|V}^2 = 0.81$

Measures of redundancy

 $g_{X|V}^2 = 0.60$ $g_{Y|U}^2 = 0.54$ Interranging communalities for the X group^c $d_{\text{Air pressure}|V}^2 = 0.898$ $d_{\text{Solubility}|V}^2 = 0.866$ $d_{\text{PVP}|V}^2 = 0.731$ $d_{\text{Granulation solution}|V}^2 = 0.781$ $d_{\text{Inlet air rate}|V}^2 = 0.561$ $d_{\text{Granulation rate}|V}^2 = 0.546$ $d_{\text{Inlet air temperature}|V}^2 = 0.388$

Interranging communalities for the Y group

 $d_{\text{Percentage 1}|U}^2 = 0.709$ $d_{\text{Bulk density}|U}^2 = 0.622$ $d_{\text{Tapped density}|U}^2 = 0.568$ $d_{\text{Percentage 2}|U}^2 = 0.539$ $d_{\text{Friability}|U}^2 = 0.541$ $d_{\text{True density}|U}^2 = 0.534$ $d_{\text{Flowability}|U}^2 = 0.486$ $d_{\text{Size}|U}^2 = 0.450$ $d_{\text{Carr}|U}^2 = 0.302$ ^aUpper part of the Table presents values for the constants reflecting the overall significance of the analysis;^bMiddle part of the Table presents the significance of the variates (extracting measures and measures of redundancy);^cLower part of the Table presents the strength of each variable (interranging communality).

Table 7. Agglomeration Schedule of Hierarchical Cluster Analysis Using Ward's Method^a

Stage	Cluster Combined		Coefficients ^b	Stage Cluster First Appears		Next Stage
	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	5	10	0.000	0	0	3
2	11	16	0.008	0	0	8
3	5	8	0.022	1	2	5
4	2	14	0.036	0	0	9
5	5	9	0.076	3	0	9
6	12	13	0.126	0	0	17
7	1	4	0.185	0	0	14
8	6	11	0.247	0	2	13
9	2	5	0.312	4	5	11
10	3	17	0.381	0	0	11
12	2	3	0.462	9	10	14
13	7	18	0.565	0	0	13
14	6	7	0.701	8	12	15
15	1	2	0.840	7	11	16
16	6	19	1.077	13	0	17
17	1	15	1.351	14	0	18
18	6	12	1.680	15	6	18
19	1	6	2.809	16	17	0

^aTable shows the 19 stages of agglomeration including the cases being combined at each stage. Combination of cases or clusters started from the most similar ones.

^bSquared Euclidean distance between the two cases or clusters being combined.

Table 8. Results of Nonhierarchical Cluster Analysis with Initial Seed Points from Hierarchical Results

Cluster	PER1(%)	PER2 (%)	Assay (%)	SIZ (μm)	TD (gcm ⁻³)	BD (gcm ⁻³)	TaD (gcm ⁻³)	Carr	FLO (gs ⁻¹)	FRI (%)
Initial cluster centers ^a										
1	95.1	0.66	97.4	270	1.47	0.39	0.43	7.84	0.347	5.60
2	89.5	0.31	100.2	1190	1.43	0.47	0.53	10.6	0.250	0.60
Final clusters centers ^b										
1	95.4	3.14	99.1	420	1.46	0.42	0.47	9.44	0.329	2.42
2	91.7	0.95	96.3	990	1.44	0.45	0.50	9.09	0.291	0.63
Significance testing (ANOVA) of differences between cluster centers ^c										
Cluster				Error				F Ratio	Probability	
	Mean Square		df		Mean Square		df			
PER1	3.46×10^1		1		3.61×10^0		17	9.589	0.007	
PER2	1.22×10^1		1		3.33×10^1		17	0.367	0.553	
Assay	1.98×10^1		1		6.31×10^0		17	3.136	0.094	
SIZ	8.19×10^5		1		1.12×10^4		17	72.86	0.000	
TD	6.00×10^{-4}		1		8.00×10^{-5}		17	7.080	0.016	
BD	2.60×10^{-3}		1		1.71×10^{-3}		17	1.522	0.234	
TaD	2.80×10^{-3}		1		2.36×10^{-3}		17	1.174	0.294	
Carr	3.22×10^{-1}		1		1.82×10^0		17	0.177	0.680	
FLO	3.77×10^{-3}		1		1.15×10^{-3}		17	3.272	0.088	
FRI	8.05×10^0		1		2.62×10^0		17	3.069	0.098	

^aCalculated from the hierarchical procedures used as seed points to "fine tune" the cluster solutions in the nonhierarchical procedure.

^bCalculated from the nonhierarchical procedure.

^cThe lower part of table allows further interpretation of results.

the surface of the powder covered by the solution, thus promoting the agglomeration of the powders.

Regarding the solubility of the drugs (Experiments 1 to 3, Table 5), the yield of the granules was higher for a median solubility. However, the process was sensitive to an increase in drug solubility, as expressed by the increase on the percentage of granules larger than 2000 μm . This observation suggests that by partial dissolution of the drug in the granulation solution, followed by crystallization upon drying, larger granules were produced. In consequence, it is not surprising the factors that better reflect the compactibility of the particles, such as the density and the friability, have shown that higher the solubility of the drug these properties tend to be favored, as stronger and more numerous bonds between the particles were formed. On the other hand, the lower the solubility, the higher the flowability and the lower the compressibility of the granules (reflected by the Carr's index). These results suggest that the shapes of the three batches of granules may play an important role in the compressibility of the granules.

The effect of the atomizing air pressure has a high impact over the properties of the granules. A preliminary observation of the results has shown that there was an optimum pressure that promoted the production of granules with the best properties (around 2 bar, center of gravity). When the pressure decreased or increased around 2 bars the yield was affected negatively, as the percentage of large particles and generally the size and dispersion of sizes of the granules. Looking at the values for the densities (Experiments 2 and 12 to 15) the change on the atomizing pressure did not follow a predefined pattern. Again, the compressibility and flowability present the best results for the center of gravity experiment.

Next in importance are the interranging communalities for the type of PVP and the type of the granulation solution ($d^2_{\text{PVP}|\text{V}}=0.731$ and $d^2_{\text{granulation solution}|\text{V}}=0.781$, respectively, Table 6). The PVP was used as an example of a typical binder material, varying in its molecular weight or chain length. Looking at the results (Experiments 2, 4, and 5, effect of the chain length of the PVP, Table 5), the best granules were produced from PVP with median chain length. The quality of these granules was confirmed by the yield, densities, compressibility indexes and low friability. It is not surprising that associated with the effect of the PVP, the interranging

communality for the constitution of the granulation solution ($d^2_{\text{granulation solution}|\text{V}}=0.781$) because this solution was used to dissolve the PVP and to be spread over the surfaces of the particles. The better the dissolution of the binder, the more uniform the coating of the particles and the better their binding. Moreover, the spreading of the granulating solution over the surfaces is a complex process encompassing the wettability of such surfaces. Once again, the characteristics of the granules depended on the polarity of the granulation solution. For a high level of water the size of the granules tended to increase, including the chance to form large agglomerates. However, the granules formed have shown strong mechanical and physical properties such as the values for the densities and low friability. In contrast, high percentages of ethanol in the granulation solution produced smaller granules with lower density and were more friable.

The rate of granulation and the inlet air rate presented lower values for the interranging communalities ($d^2_{\text{granulation rate}|\text{V}}=0.546$ and $d^2_{\text{inlet air rate}|\text{V}}=0.561$, respectively, Table 6), i.e., were less important than the previous factors considered. In fact, variations in the rate of administration of the liquid of granulation were reflected by small changes in the properties of the granules, although a slight increase on the size of the granules and lower friability were observed. With concern to the rate of fluidizing air, an increase in the rate was not reflected by major changes in the properties of the granules. Finally, the temperature of the inlet air ($d^2_{\text{inlet air temperature}|\text{V}}=0.388$, Table 6) come out of the analysis as a nonimportant factor, probably in consequence of the narrow range of temperatures chosen, because a larger range of temperatures would have a larger effect on the properties of the granules.

Looking at the interranging communalities for the dependent variables or Y group (Table 6), the values for d^2 can be used to select good predictors for the process. According to the results in Table 6, the value for the yield of the granulation ($d^2_{\text{PER1}|\text{U}}=0.709$) reflects the ability of the materials and processing conditions to promote the agglomeration of particles. Less relevant than the yield was the percentage of large agglomerates ($d^2_{\text{PER2}|\text{U}}=0.622$, Table 6). This property reflects the ability of the process to become out of control. The values found for the different densities measured are also a good indicator of the quality of the process. Thus, the

bulk, the tapped and the true densities ($d_{\text{bulk}}^2|U = 0.622$, $d_{\text{tapped}}^2|U = 0.568$ and $d_{\text{true}}^2|U = 0.534$, respectively, Table 6) are good predictors of the quality of the granulation process. The flowability and the size of the granules ($d_{\text{flowability}}^2|U = 0.486$ and $d_{\text{size}}^2|U = 0.450$, respectively, Table 6) are less relevant than the previous factors. Finally, the compressibility of the granules, reflected by the Carr's index ($d_{\text{Carr}}^2|U = 0.302$, Table 6) should not be used to differentiate the granules because those indexes failed to provide relevant information about the properties of the granules.

To further characterize the process of granulation a Cluster Analysis in several steps was used to identify groups of granules. Regarding the first step (partitioning), given that the set of variables were metric, squared Euclidean distances were chosen as the similarity measure to identify interobject similarity. Afterwards, the Ward's method was chosen as the clustering algorithm. From this procedure an agglomeration schedule of a hierarchical cluster was produced and the results presented in Table 7 pictured in the form of a dendrogram (Figure 1). The number of clusters to be considered in a cluster analysis is a common question in this type of analysis. The criterion used in the present study was based on the increase of the coefficients calculated for each cluster (Table 7). Comparing consequent coefficients it was observed that a two cluster

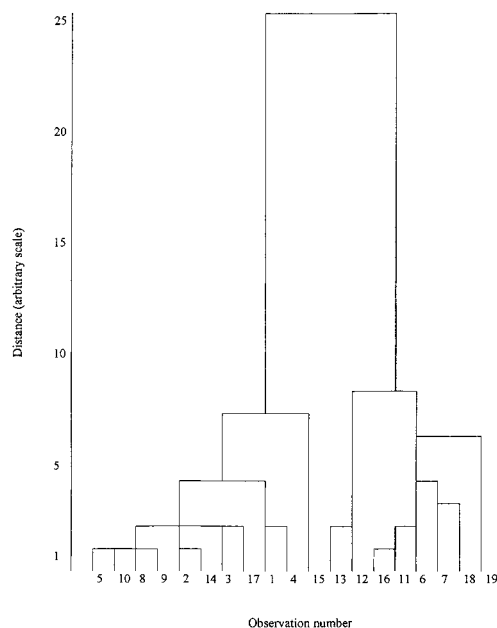


Figure 1. Dendrogram produced from the cluster analysis.

solution was the best because the largest difference was seen for the formation of two cluster [$100 \cdot (2.809 - 1.680) / 1.680 = 67.2\%$], whereas the other clusters were formed with a much smaller increment in the coefficients. The next step in the analysis consisted in finding the cluster centroids or final cluster's centers for the 11 cluster variables presented in Table 8 (PER1, PER2, . . . , Friability). Further testing of significance (ANOVA, Table 8, lower part) has elected PER1, Assay, SIZ, TD, FLO, and FRI as the significant variables ($p < 0.1$) to be considered as reflecting the characteristics of the clusters. The values for the final clusters' centers, show variables with different values for each cluster; therefore, the relative importance for each cluster is high. For instance PER1 (a significant variable shown by the ANOVA test, Table 8) has a higher value for cluster 1 than for cluster 2; therefore, cluster 1 can be characterized upon PER1 and, similarly for Assay, FLO and FRI. On the other hand, cluster 2 can be characterized by the size (SIZ) of the granules. The difference in TD between clusters was not high; therefore, none of the clusters should be characterized based on this property.

CONCLUSIONS

The study has shown results that were highly correlated, as reflected by the values of the statistical tests, proving the success of the experimental approach adopted. It was possible to establish a relationship between the properties of the granules and the formulation and processing factors considered. It was also possible to establish a hierarchical relationship both between the independent variables or between the dependent variables. Consequently, it was possible to conclude the relative importance of each variable (by decreasing order). For the formulation and processing variables: the pressure of the atomizing air > the solubility of the drug > the grade of PVP > the polarity of the granulation solution > the inlet fluidizing air rate > the rate of the granulation solution > the temperature of the fluidizing air. Regarding the properties of the granules, the order found was: the yield of the process > the bulk density of the granules > the tapped density of the granules > the percentage of large granules > the friability of the granules > the true density > the flowability of the granules > the size of the granules > the Carr's index.

The formation of clusters has identified two clusters: one characterized by the yield, the assay, the flowability, and the friability, and the other is better identified by the size of the granules, suggesting two types of granules produced in all experiments.

Finally, taking into consideration a wet (aqueous) granulation, a median to high solubility of the drug, a median air pressure (2 bar), a median PVP chain length, or a high water content of the granulation solution contributed to the production of better granules. Regarding the characterization of the product, the yield of granules within the required size, the densities (bulk and tapped), and the friability should be considered as good indicators of the quality of the granules.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge Delta Laboratories, Portugal, for chemicals and technical support.

REFERENCES

1. Rudnic E, Schwartz JB. 1995. Oral solid dosage forms. In: Gennaro AR, editor. Remington: The science and practice of pharmacy, 19th ed. Easton, PA: Mack Publishing Company. pp. 1623–1627.
2. Parikh DM, Bonck JA, Mogavero M. 1997. Batch fluid bed granulation. In: Parikh DM, editor. Handbook of pharmaceutical granulation technology, New York: Marcel Dekker, Inc, pp 227–302.
3. Gorodnichev VI, El-Banna HM, Andreev BV. 1981. The construction and uses of factorial designs in the preparation of solid dosage forms. Part 2: Granulation in a fluidized bed. *Pharmazie* 36:270–273.
4. Li JZ, Rekhi GS, Augsburg LL, Shangraw RF. 1996. The role of intra- and extragranular microcrystalline cellulose in tablet dissolution. *Pharm Dev Technol* 1:343–355.
5. Durig T, Fassihi R. 1997. Mechanistic evaluation of binary effects of magnesium stearate and talc as dissolution retardants at 85% drug loading in an experimental extended-release formulation. *J Pharm Sci* 86:1092–1098.
6. Gohel MC, Patel MM, Chabaria MT, Buaria CP. 1998. Preliminary investigations in matrix-based tablet formulations of diltiazem hydrochloride containing succinic acid-treated methylcellulose. *Pharm Dev Technol* 3:453–459.
7. Voinovich D, Campisi B, Moneghini M, Vincenzi C, Phan-Tan-Luu R. 1999. Screening of high shear mixer melt granulation process variables using an asymmetrical factorial design. *Int J Pharm* 190:73–81.
8. Meshali M, El-Banna HM, El-Sabbagh H. 1983. Use of a fractional factorial design to evaluate granulations prepared in a fluidized bed. *Pharmazie* 38:323–325.
9. Menos A, Dhodi N, Mandella W, Chakrabarti S. 1996. Identifying fluid-bed parameters affecting product quality. *Int J Pharm* 140:207–218.
10. Goskonda SR, Hileman GA, Upadrashta SM. 1994. Development of matrix controlled release beads by extrusion-spheronization technology using a statistical screening design. *Drug Dev Ind Pharm* 20:279–292.
11. Podczek F. 1995. The development and optimization of tablet formulations using mathematical methods. In: Alderborn G, Nyström C, editors. Pharmaceutical powder compaction technology. New York: Marcel Dekker Inc. pp 561–593.
12. Pinto JF, Podczek F, Newton JM. 1997. Investigations of tables prepared from pellets produced by extrusion and spheronization. Part I: The application of canonical analysis to correlate the properties of the tablets to the factors studied in combination with principal component analysis to select the most relevant factors. *Int J Pharm* 147:79–93.
13. Hotelling H. 1936. Relations between two sets of variables. *Biometrika* 28:321–377.
14. Hair-Jr J, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. 1992. Cluster analysis. In: Hair-Jr J, Anderson RE, Tatham RL, Black WC, editors. Multivariate data analysis. New York: Macmillan Publishing Company. pp 265–316.
15. Saleh SI, Stamm A. 1988. Contribution to the preparation of a directly compressible L-ascorbic acid granular form: Comparison of granules prepared by three granulations methods and evaluation of their corresponding tablets. *STP-Pharmaceuticals* 4:182–187.
16. Podczek F, Merkel G, Révész P. 1993. Application of canonical analysis to the evaluation of the influence of changes in components of standard direct compression tablet formulations. *Int J Pharm* 97:15–28.

(2007 - Artigo científico em preparação)

Scaling up of a granulation process using statistical multivariate techniques

Vitor H. Dias ¹, João F. Pinto ^{1*} and Norbert Polling ²

¹ Dept. de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, P-1649-003 Lisboa, Portugal

² Process Technology, Glatt GmbH, Werner-Glatt-Str. 1, 79589 Binzen, Germany

* Corresponding author:

Telephone: (+351) 217 946 434

Fax: (+351) 217 846 434

e-mail: jfpinto@ff.ul.pt

[em preparação]